

II. Innere Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

Langzeitverlauf von Patienten mit Barrett Ösophagus

Johanna Sophie Bobardt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Valentin Becker
2. Prof. Dr. Helmut Friess

Die Dissertation wurde am 28.02.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2018 angenommen

Meinen Eltern

Aufgrund der Relevanz der Ergebnisse wurden Teile der vorliegenden Arbeit im November 2013 vorab veröffentlicht:

Becker V, Bobardt J, Ott R, Rösch T, Meining A.

Long-term follow-up in patients with *indeterminate* Barrett esophagus

Digestion 2013;88(3):161-4

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung	6
1.1 Definition Barrett Ösophagus	6
1.1.1 Der Begriff des <i>indeterminate</i> Barrett Ösophagus	8
1.2 Pathogenese.....	8
1.2.1 Barrett Ösophagus	8
1.2.2 Neoplastischer Barrett Ösophagus	10
1.3 Epidemiologie und Einflussfaktoren	14
1.3.1 Epidemiologie	14
1.3.2 Einflussfaktoren	15
1.4 Diagnostik.....	16
1.4.1 Diagnostik aktuell	16
1.4.2 Neue Techniken.....	17
1.5 Screening und Surveillance	19
2 Ziel der Arbeit.....	21
3 Patienten und Methoden.....	22
3.1 Patientenkollektiv	22
3.2 Methodik.....	23
3.3 Statistische Analyse	26
3.4 Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission	26
4 Ergebnisse.....	27
4.1 Lost to Follow-Up.....	28
4.2 Follow-Up.....	29
4.2.1 Follow-Up Gruppe A.....	30
4.2.2 Follow-Up Gruppe B.....	31
5 Diskussion.....	39
6 Zusammenfassung	59
Eidesstattliche Versicherung	61
Auszug aus dem Strafgesetzbuch (StGB)	61
Abbildungsverzeichnis.....	62
Tabellenverzeichnis	63
Abkürzungsverzeichnis	64

Literaturverzeichnis 65

7 Danksagung 75

1 Einleitung

1.1 Definition Barrett Ösophagus

Die aktuelle Definition des Barrett Ösophagus laut *S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit* besagt, dass „die Diagnose Barrett-Ösophagus bei endoskopisch-makroskopischem Verdacht histologisch durch Nachweis von spezialisiertem intestinalen metaplastischen Zylinderepithel gestellt wird.“ (Koop, et al. 2014).

Der Barrett Ösophagus repräsentiert eine Umwandlung im distalen Ösophagus von ortständigem Plattenepithel in spezialisiertes Zylinderepithel (Wang and Sampliner 2008) und die Diagnose erfordert gemäß Leitlinie sowohl einen endoskopischen Nachweis von sichtbarem Zylinderepithel oberhalb des gastroösophagealen Übergangs, der proximalsten Ausdehnung der Plicae gastricae (Garud, et al. 2010) (Sharma, et al. 2006), als auch einen histologischen Nachweis spezialisierten Epithels mit Becherzellen aus bioptisch gewonnenem Material (Spechler, et al. 2011).

Die historisch gewachsene Einteilung der endoskopisch sichtbaren metaplastischen Alterationen in Short Segment Barrett Ösophagus (SSBE) und Long Segment Barrett Ösophagus (LSBE) mit einem „cut-off“ von größer – oder kleiner 3 cm ist in der deutschen Leitlinie nicht mehr verankert. Sie wurde 2004 durch die Prag C&M Klassifikation ersetzt. Bei der Prag C&M Klassifikation wird - nach endoskopischer Exploration des Gastroösophagealen Übergangs (englisch: Gastroesophageal Junction; nachfolgend: GEJ), der proximalsten Ausdehnung der Plicae gastricae - die Zirkumferenz (englisch: circumferential: nachfolgend C) und die maximale Ausdehnung (englisch: maximal extent; nachfolgend M) der Barrett-typischen, lachsfarbenen Mukosa in Zentimetern angegeben (Sharma, et al. 2006).

Diese Klassifikation soll in ihrer Durchführung die endoskopische Diagnostik standardisieren und simplifizieren. Zusätzlich soll sie eine Interpretation und Komperabilität von Forschungsergebnissen ermöglichen und hat sich bei einer gleichzeitig guten Anwendbarkeit wissenschaftlich etabliert.

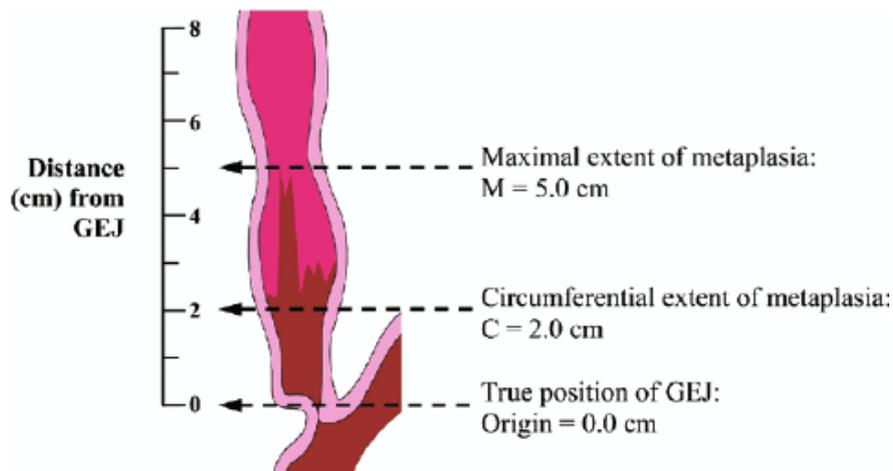


Abbildung 1: Prag C&M Kriterien aus Sharma et al. 2006. Klassifiziert als C2M5 mit C = 2cm und M = 5cm

Die histologische Definition ist entgegen der endoskopischen noch immer nicht international einheitlich festgelegt.

In einem mit metaplastischen Zylinderepithel ausgekleideten Ösophagus finden sich verschiedene Epithelmetaplasien. Zum einen die Metaplasie vom Kardial-/oder Fundustyp, hier sind keine Becherzellen nachweisbar.

Gemäß der deutschen Leitlinie handelt es sich per histologischer Definition nur dann um einen Barrett Ösophagus, wenn bei einem endoskopisch gestellten Verdacht in der Histologie Becherzellen nachweisbar sind (Koop, et al. 2014).

Falls in einer histologischen Untersuchung jedoch kein spezialisiertes Epithel mit Becherzellen nachweisbar sein sollte, heißt dies aber nicht, dass das Vorliegen einer Barrett-Metaplasie ausgeschlossen ist. Denn die Ergebnisse einiger Studien legen nahe, dass Dysplasien, bzw. Karzinome auch in einer Zylinderepithelmetaplasie ohne zuvor nachgewiesener Becherzellmetaplasie entstehen können (Gatenby, et al. 2008), (Takubo, et al. 2009), (Liu, et al. 2009), also bei einem *indeterminate* Barrett Ösophagus.

1.1.1 Der Begriff des *indeterminate* Barrett Ösophagus

Ein indeterminate Barrett Ösophagus liegt dann vor, wenn keine Sicherung der Diagnose entsprechend der aktuellen Leitlinie vorliegt, sondern die Diagnose nur auf entweder endoskopischem **oder** histologischem Wege suspiert wird.

Endoskopischer *indeterminate* Barrett

Endoskopisch sichtbares Zylinderepithel oberhalb des Gastroesophagealen Übergangs, jedoch kein histologischer Nachweis einer spezialisierten, intestinalen Barrett-Metaplasie in 4 Biopsien (endoskopisch positiv, histologisch negativ).

Histologischer *indeterminate* Barrett

Histologischer Nachweis einer spezialisierten, intestinalen Metaplasie mit Becherzellen an der Z-Linie, jedoch kein endoskopisch sichtbares Zylinderepithel im Ösophagus (endoskopisch negativ, histologisch positiv).

1.2 Pathogenese

1.2.1 Barrett Ösophagus

Die Pathogenese des Barrett Ösophagus ist nicht ausreichend geklärt. Die Gastroösophageale Refluxkrankheit (englisch: Gastroesophageal Refluxdisease; nachfolgend: GERD) scheint ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung einer Barrettmetaplasie zu sein. Pathophysiologische Erklärungsansätze zielen darauf ab, dass der chronische Reflux von Mageninhalt und Gallensäuren in die Speiseröhre durch die chronische Säureexposition (Bremner, et al. 1970), (Oberg, et al. 1997) zur Schädigung der tight junctions (Zonula occludens) und so zur Zerstörung des Plattenepithels führt (Tobey, et al. 2004), wodurch multipotente Stammzellen in den basalen Schichten freigelegt werden, welche abnorme Zellveränderungen stimulieren (Pera and Pera 2002), (Jankowski, et al. 1999), (Seery 2002).

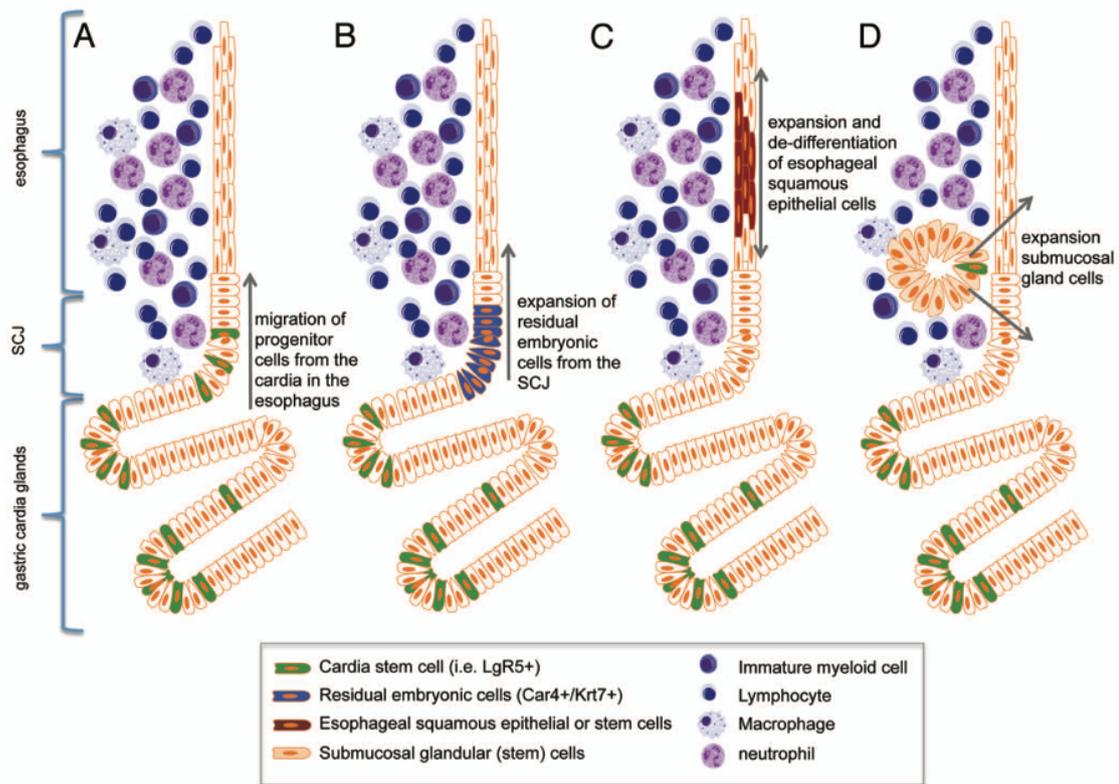


Abbildung 2: Mögliche Ursprünge der Karzinogenese (Quante et al.)

Eine Theorie besagt, dass die Metaplasie der chronischen Säureexposition des ösophagealen Plattenepithels im Rahmen der Gastroösophagealen Reflux Erkrankung (GERD) geschuldet ist (Bani-Hani and Bani-Hani 2006). Bisher konnte jedoch kein entsprechender Nachweis erbracht werden.

Eine weitere Hypothese zum Ursprung der metaplastischen Zellen ist die Genese aus zirkulierenden Stammzellen des Knochenmarks, wie am Tiermodell des Hundes gezeigt werden konnte (Sarosi, et al. 2008).

Da der Barrett Ösophagus eine Präkanzerose darstellt ist auch die Progression zum klassischen Adenokarzinom des Gastroösophagealen Übergangs (Barrettkarzinom) pathophysiologisch nicht ausreichend geklärt. Einige Studien deuten darauf hin, dass der Ursprung des Adenokarzinoms des Ösophagus nicht, wie bisher angenommen am Gastroösophagealen Übergang, sondern viel mehr in der Kardia des Magens liegt. Angelockt durch Botenstoffe wie Interleukin-1-beta, welche durch die chronische Entzündung vermehrt nachweisbar sind, wanderten im Mausmodell Stammzellen aus der Kardia in den Ösophagus und induzierten dort die Entstehung des Tumors.

Auch konnte im Mausmodell nachgewiesen werden, dass nicht allein die Becherzellen der Ursprung der Karzinogenese sind, sondern dass die Tumoren aus dem Zylinderepithel selber hervorgehen können (Quante, et al. 2012b).

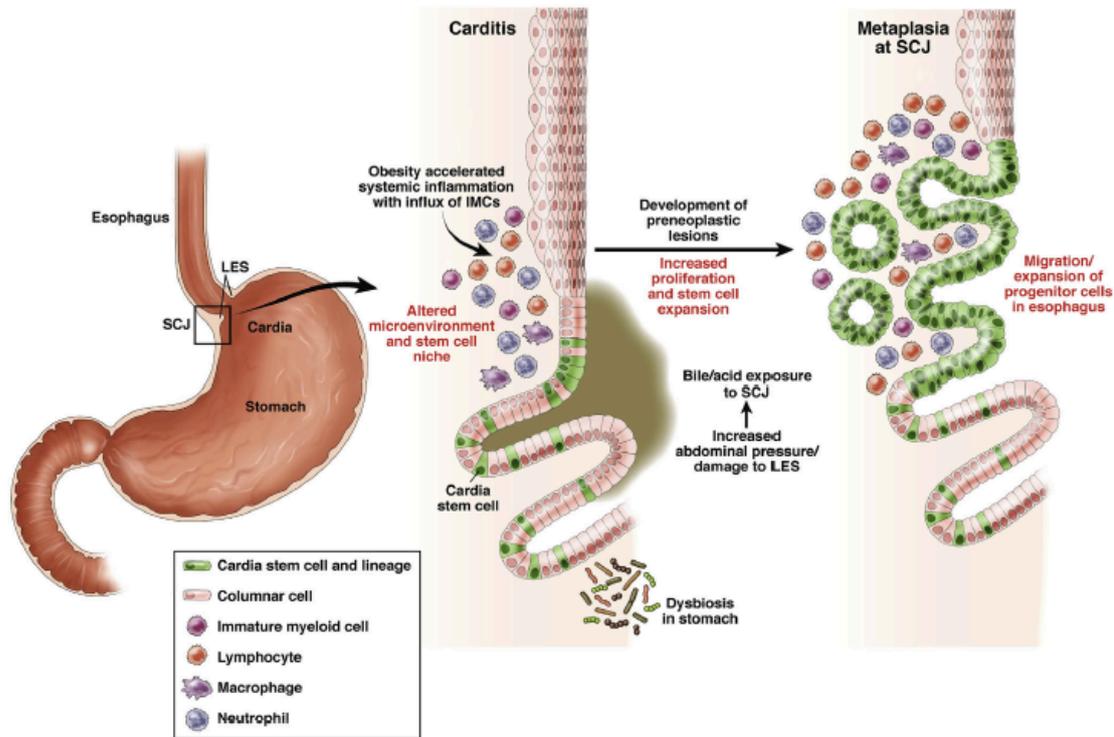


Abbildung 3: postulierter Ursprung der Karzinogenese (Quante et al.)

1.2.2 Neoplastischer Barrett Ösophagus

Bei der Entwicklung des ösophagealen Adenokarzinoms (EAC) geht man von einer Metaplasie – Neoplasie – Adenokarzinom - Sequenz aus (Jankowski, et al. 1999), (Geboes 2000).

Unterteilt wird die Intraepitheliale Neoplasie seit dem Jahr 2000 laut der Vienna Classification (Schlemper, et al. 2000) in 5 Kategorien:

- Kategorie 1: Negative for dysplasia,
- Kategorie 2: Indefinite for dysplasia,
- Kategorie 3: Low-grade dysplasia,
- Kategorie 4: High-grade dysplasia,
- Kategorie 5: Invasive Neoplasia

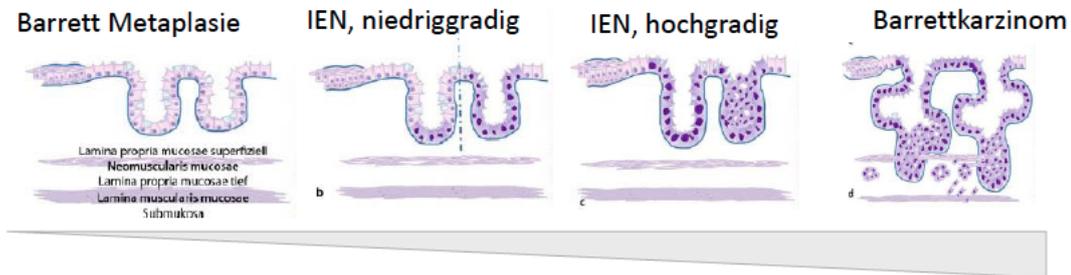


Abbildung 4: Metaplasie-Neoplasie-Adenokarzinom-Sequenz (Quante et al.)

Die Aufteilung erfolgt abhängig vom Ausprägungsgrad der Dysplasie, was jeweils verschiedene therapeutische Konsequenzen nach sich zieht.

Morphologisch zeichnet sich die Dysplasie aus durch:

- Vergrößerung und Hyperchromatierung der Zellkerne
- Erhöhte Mitose- und Proliferationsrate
- Verlust der Zellpolarität zum Lumen
- Expression von Wachstumsfaktoren und Adhäsionsmolekülen
- Abnormes Apoptoseverhalten der Zellen
- Verlust von Regulatorgenen wie p53 und p16

Diese Veränderungen ermöglichen den dysplastischen Zellen ein autonomes Wachstum unabhängig vom normalen Zellzyklus und befähigt sie damit zur Ausbildung eines Karzinoms und schließlich zur Metastasierung (Hardie, et al. 2005).

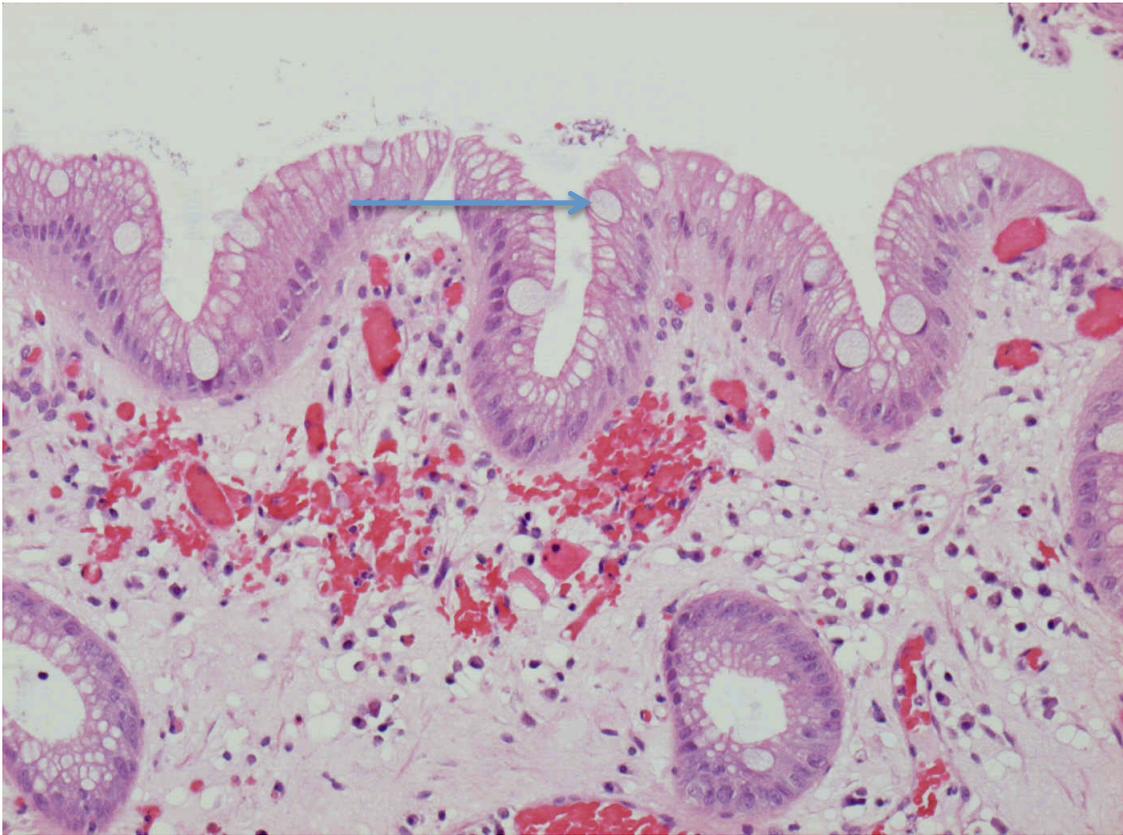


Abbildung 5: Barrett Metaplasie mit Zylinderepithel und Becherzellen (Pfeil) (Vieth et al.)

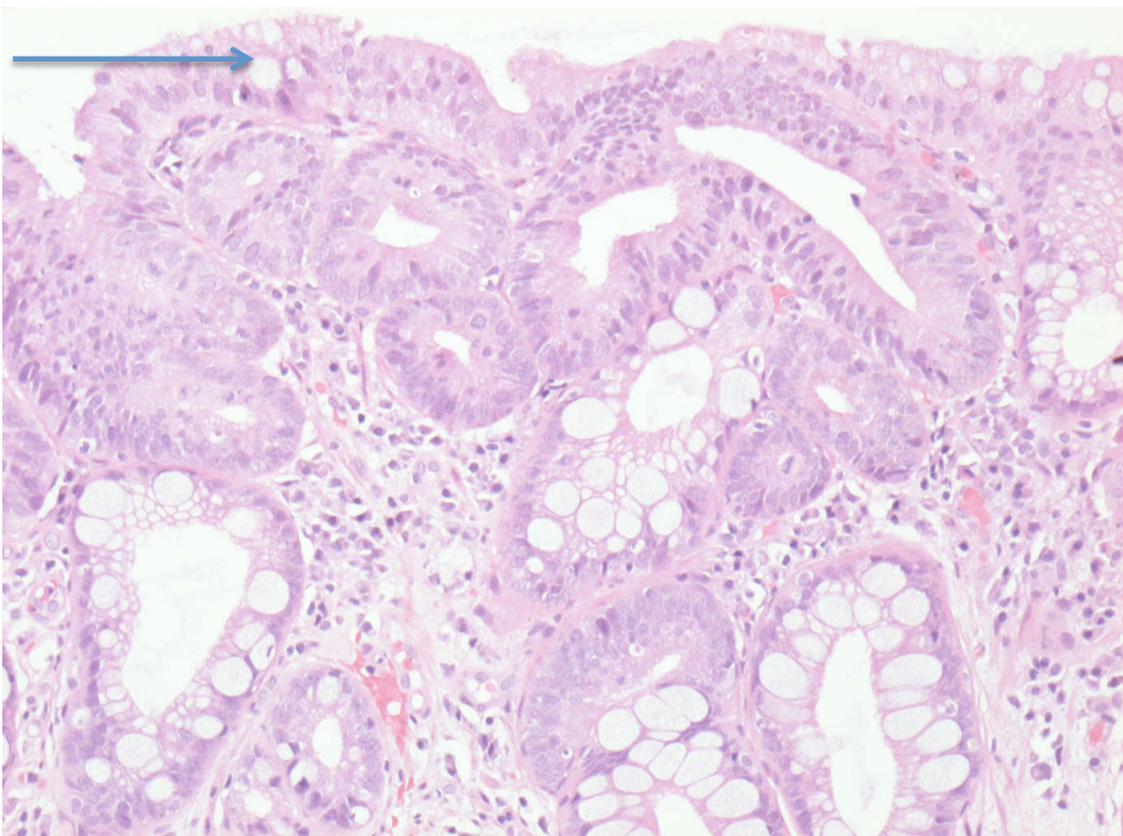


Abbildung 6: LGIEN mit Becherzellen, 1-3 Zellkernreihen, hyperchromatischen Zellkernen, (Pfeil), (Vieth et al.)

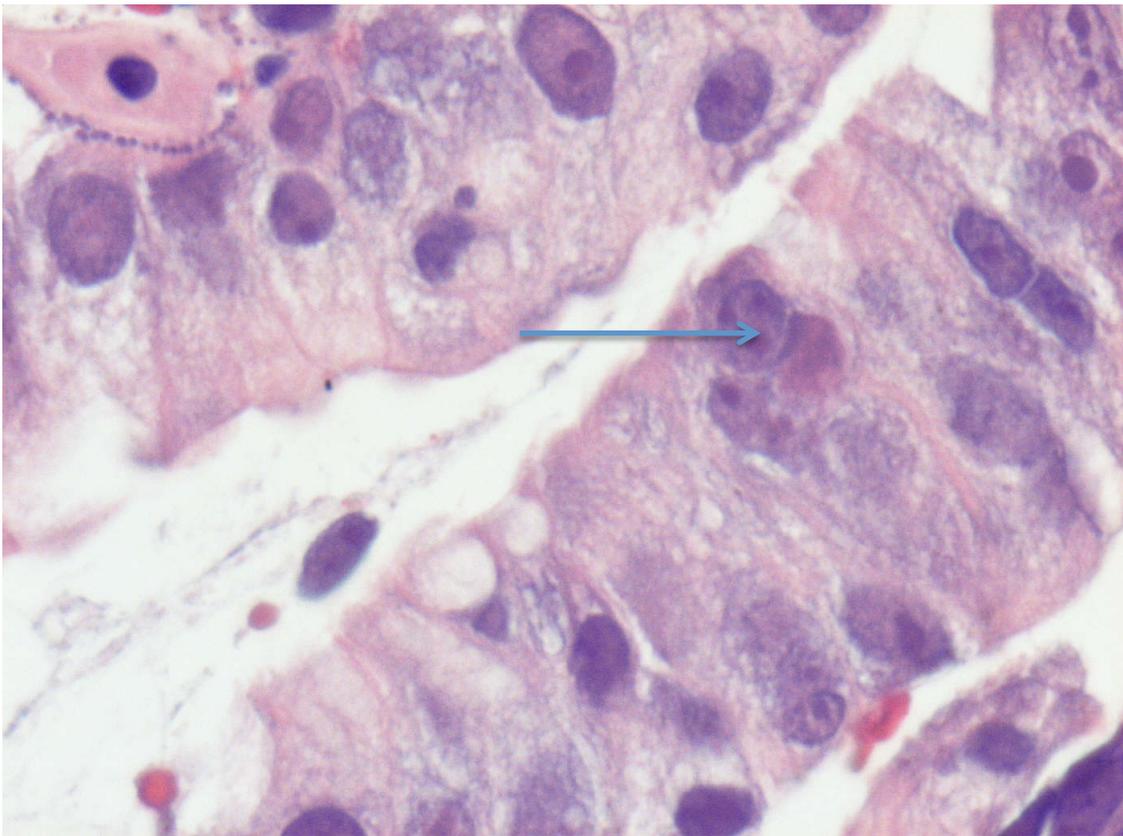


Abbildung 7: HGIEN mit unregelmäßigen Tubuli und prominenten Zelltypen (Pfeil), (Vieth et al.)

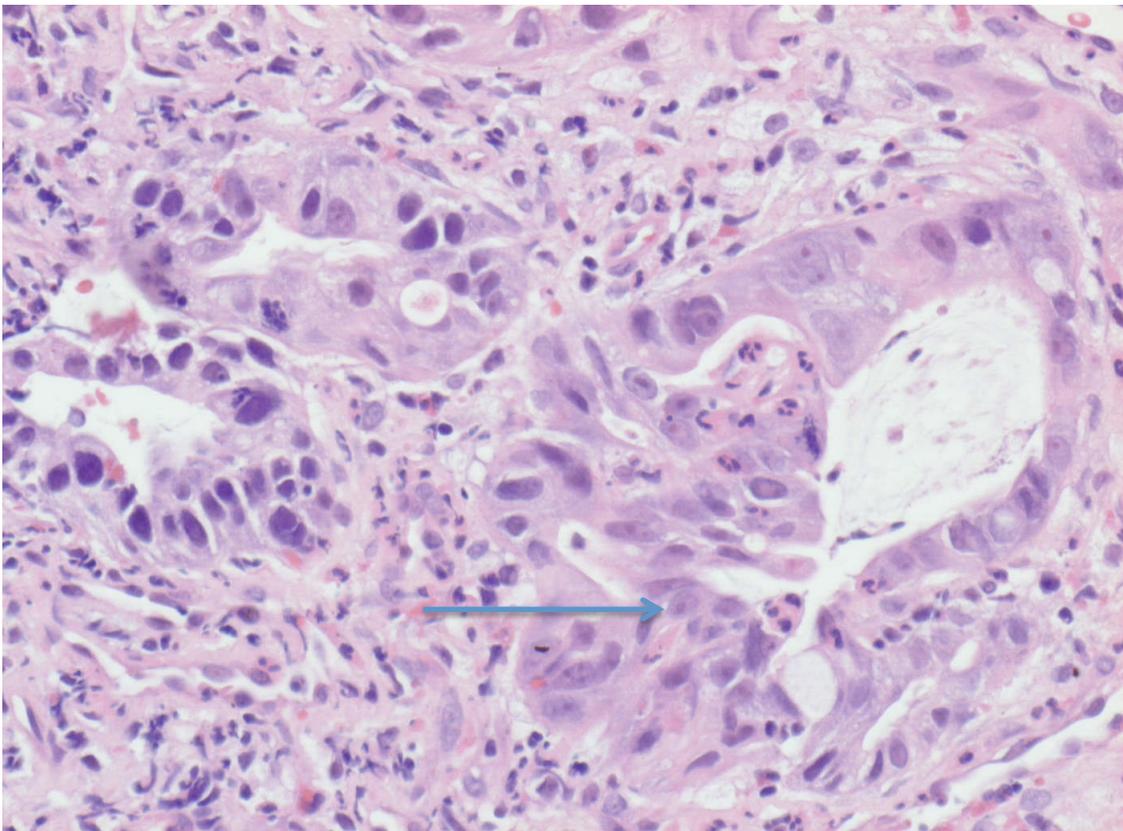


Abbildung 8: mit abnormaler Zellarchitektur, irregulären Nuclei (Pfeil), (Vieth et al.)

1.3 Epidemiologie und Einflussfaktoren

1.3.1 Epidemiologie

Der Barrett Ösophagus ist eine häufige Erkrankung in der westlichen Welt. Die Prävalenz des Barrett Ösophagus beträgt den Ergebnissen einer großen populationsbezogenen schwedischen Studie nach 1,6% (Ronkainen, et al. 2005).

Zur Inzidenz des Barrett Ösophagus sind die Zahlen in der Literatur noch immer sehr unterschiedlich. Die Angaben hierzu variieren deutlich zwischen 0,9% (Ormsby, et al. 2000) und mehr als 10% (Winters, et al. 1987), abhängig jeweils von der verwendeten Definition aber auch abhängig vom Land in dem die Studie durchgeführt wurde. Einer großen multizentrischen Studie zufolge von Wani et al. mit mehr als 1200 Patienten beträgt die Inzidenz von HG-IEN bei Barrett Ösophagus 0,48%/Jahr, die Inzidenz für LG-IEN 3,6%/Jahr.

Die Progressionsrate von Barrett Ösophagus zu Intraepithelialer Neoplasie (IEN) scheint jedoch niedriger als bisher angenommen. Nach 10 Jahren Follow-Up waren hier noch immer 97,1% der Patienten ohne Nachweis eines Karzinoms (Wani, et al. 2011).

Trotzdem gilt der Barrett Ösophagus als Präkanzerose und mit einem 30-125-fach erhöhten Risiko (Spechler, et al. 2011) (Hvid-Jensen, et al. 2011) als bekanntester Risikofaktor für die Entwicklung eines Adenokarzinoms der Speiseröhre (Lagergren, et al. 1999), (Vakil, et al. 2006).

Doch obwohl auch die Progressionsrate von Barrett Ösophagus zum Adenokarzinom (EAC) laut neueren Studien geringer zu sein scheint als bisher angenommen (Hvid-Jensen, et al. 2011) (Bhat, et al. 2011), (Rugge, et al. 2012), gibt es bei der Inzidenz des EAC eine seit den 70er Jahren kontinuierliche Zunahme von jährlich ca. 8%.

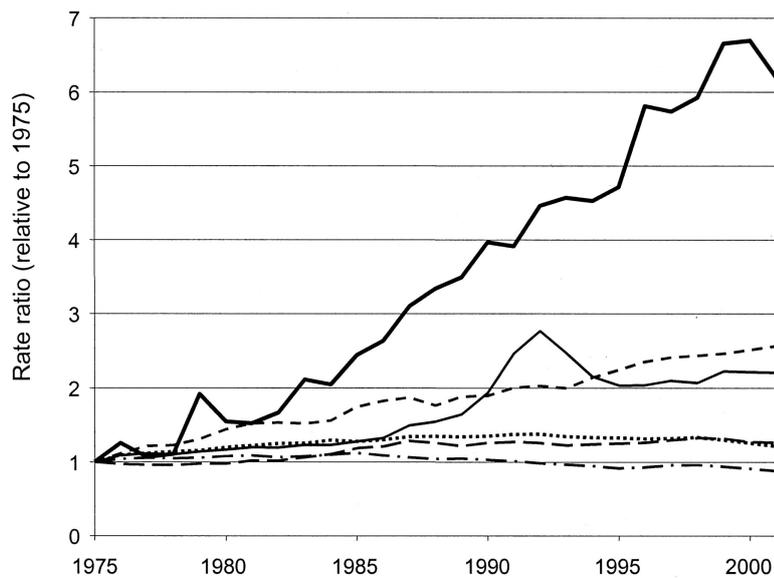


Abbildung 9: Mortalität und Inzidenz des EAC. Daten des National Cancer Institute's Surveillance (1975-2001), aus (Pohl and Welch 2005)

Die Zunahme der Inzidenz findet sich bei beiden Geschlechtern und allen Bevölkerungsgruppen; der größte Anstieg ist jedoch beim weißen, männlichen Teil der Bevölkerung zu beobachten, mit einem fast 5-fach erhöhten Risiko an einem Adenokarzinom des Ösophagus (EAC) zu erkranken (Holmes and Vaughan 2007). Doch auch in asiatischen Ländern, wo bisher vor allem das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus vorherrschend war, steigt sowohl die Inzidenz der GERD als auch die Inzidenz des EAC, als Hinweis auf die sich wandelnden Lebensumstände und damit auch die veränderten Risikofaktoren (Wong and Kinoshita 2006).

1.3.2 Einflussfaktoren

1.3.2.1 Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Barrett Ösophagus (BE) ist der Reflux im Rahmen einer Gastroösophagealen Reflux Erkrankung (GERD). Hier unterscheidet man zwischen typischem und atypischem Reflux. Zu den typischen Symptomen zählen vor allem das Sodbrennen und die Regurgitation von sauren Bestandteilen des Mageninhalts. Zu den atypischen Manifestationen zählen unter anderem Pharyngitis bzw. Laryngitis (Issing, et al. 2001) (Adhami, et al. 2004), sowie chronische Bronchitis und chronischer

Husten (Bansal and Kahrilas 2010), (Hungin, et al. 2005), sowie dentale Erosionen (Koop, et al. 2014).

Jedoch muss eine Refluxerkrankung nicht zwangsläufig auch zu einer Klinik führen, was die frühzeitige Diagnose und damit auch die Prävention der Langzeitfolgen erheblich erschwert.

Weitere etablierte Risikofaktoren, welche die Entstehung des Barrett Ösophagus beeinflussen können sind in unten stehender Tabelle aufgeführt.

Risikofaktoren:	Studien:
Weißer Hautfarbe	Abrams, et al. 2008,
Alter >50 Jahre	Corley, et al. 2009,
Männliches Geschlecht	Edelstein, et al. 2009,
Gastroösophagealer Reflux	Anderson, et al. 2007
Erhöhter BMI	Hampel, et al. 2005
Hohe intraabdominale Fettverteilung	Smith, et al. 2005
Nikotin-Abusus	Coleman, et al. 2012
Alkohol-Konsum	Cook, et al. 2012 Rokainen, et al. 2005
Größe einer Hiatus Hernie	Avidan, et al. 2002
Längenausdehnung der Barrett-Läsion	Pohl, et al. 2012
Intensität des Reflux-Geschehens	

Tabelle 1: In Studien untersuchte Risikofaktoren

1.4 Diagnostik

1.4.1 Diagnostik aktuell

Der Goldstandard bei der Diagnose eines Barrett Ösophagus ist nach wie vor die Weißlicht Endoskopie mit Quadrantenbiopsien nach Seattle Protokoll. Die Biopsien sollten alle 1-2cm aus allen 4 Quadranten entnommen werden, des weiteren gezielte Biopsien aus neoplastisch imponierenden Arealen (Bennett, et al. 2012), (Spechler, et al. 2011), (Vakil, et al. 2006).

1.4.2 Neue Techniken

In den letzten Jahren wurden einige neue Untersuchungstechniken entwickelt. Zu diesen Techniken zählen die Chromoendoskopie mit verschiedenen kontrastierenden Färbetechniken sowie neue optische bildgebende Techniken zur „virtuellen“ Chromoendoskopie, wie das Narrow-band-imaging (s. Abb. 11-13), das I-Scan und FICE. Dies sind Techniken, die sich der Wellenlängenfilterung zugunsten kurzwelliger Lichtanteile bedienen und so die submuköse Gefäßzeichnung stärker verdeutlichen.

Sie konnten sich bisher aufgrund von zum Teil widersprüchlichen Studienergebnissen nicht als Diagnosestandard durchsetzen (Sharma, et al. 2013), werden aber in der Hand von erfahrenen Endoskopikern, insbesondere zur endoskopischen Detektion von neoplastischen Arealen, als wichtiges zusätzliches Instrument gesehen. Andere Verfahren, wie z.B. die konfokale Laser-mikroskopie (Echtzeithistologie durch das Aufsetzen einer Sonde) haben sich, trotz anfänglicher vielversprechender Ergebnisse, in der klinischen Routine nicht durchgesetzt (Wallace, et al. 2010).

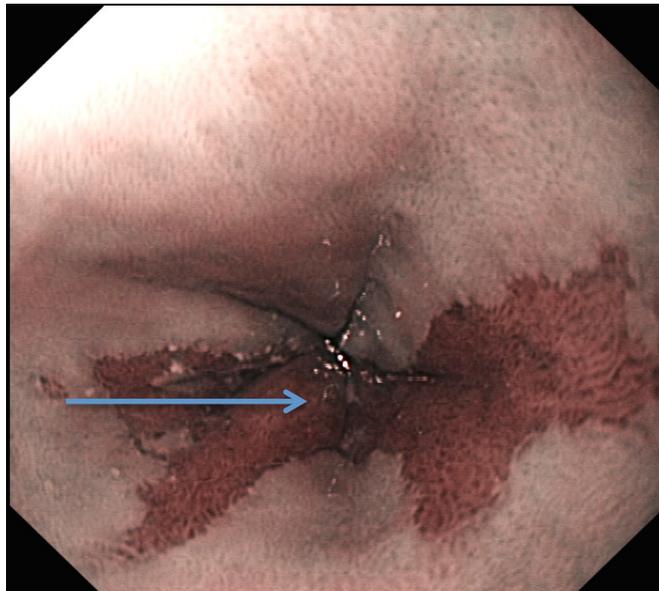


Abbildung 10: C1M2 Barrett Ösophagus (Pfeil),

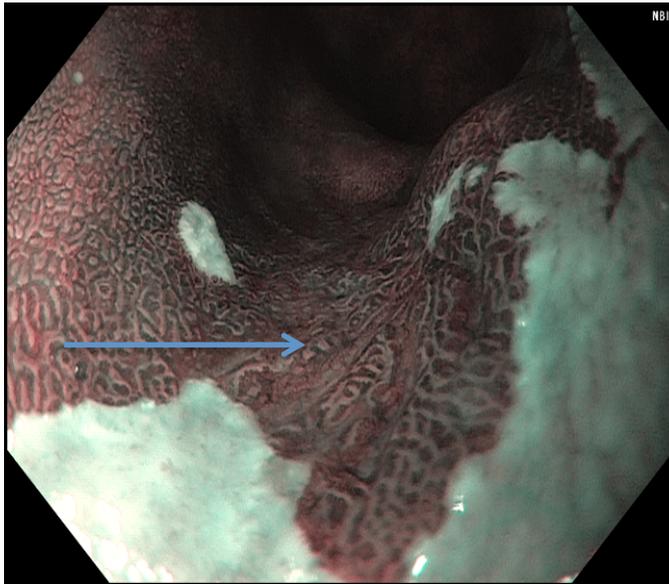


Abbildung 11: NBI-Zoom und sichtbare geringgradige neoplastische Veränderungen (Pfeil)

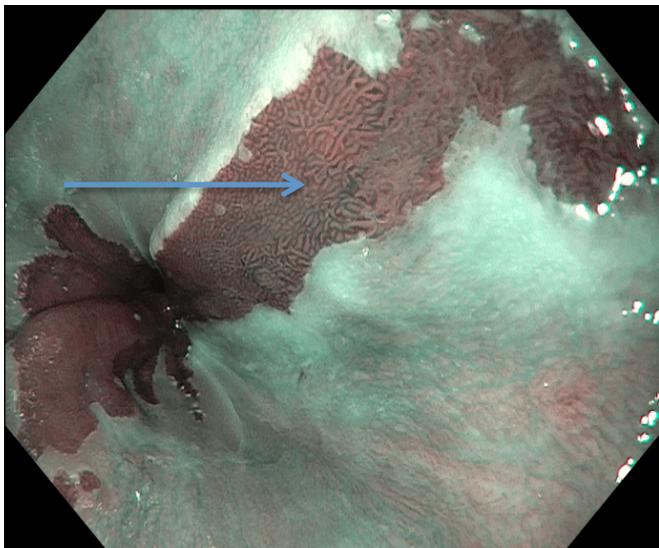


Abbildung 12: NBI-Zoom und HGIEN (Pfeil)

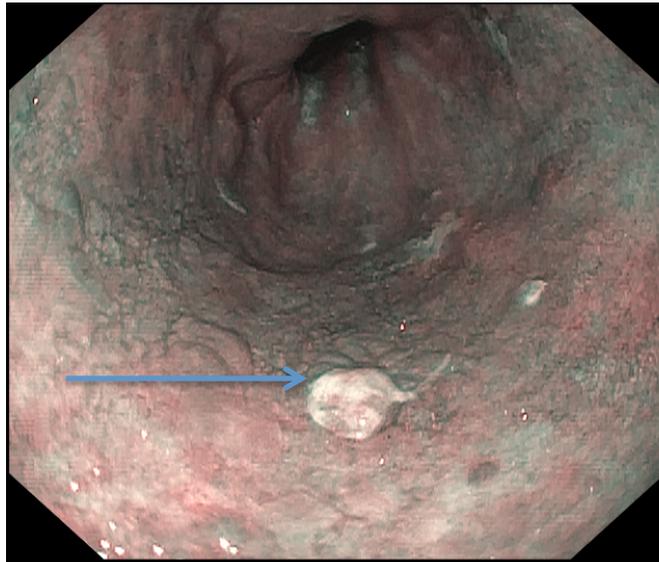


Abbildung 13: mit NBI-Zoom und pT1a Barrett Karzinom (Pfeil)

1.5 Screening und Surveillance

1.5.1.1 Screening

Der Nutzen und die Durchführbarkeit eines BE Screenings, sowie dessen Kosteneffektivität werden kontrovers diskutiert.

Die Leitlinien der drei großen, englischsprachigen, gastroenterologischen Organisationen kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass bei einer unselektierten Population mit Gastroesophagealem Reflux ein Screening mittels Endoskopie aktuell nicht durchführbar und insbesondere aus ökonomischen Gründen nicht zumutbar erscheint.

Bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil und langjährig bestehendem GERD wird ein Screening zwar empfohlen, es wird jedoch auf den geringen Evidenzgrad hingewiesen, sowie auf die Notwendigkeit, den Nutzen eines Screenings durch Studien nachzuweisen (Fitzgerald, et al. 2014), (Spechler, et al. 2011), (Wang and Sampliner 2008).

In Deutschland wird bei Vorliegen von Reflux-assoziierten Beschwerden (auch bei den bekanntermaßen unspezifischen, atypischen Refluxbeschwerden) eine sogenannte „once-a-life-time Endoskopie“ nahegelegt, um einmalig eine komplikative GERD (z.B. einen Barrettösophagus) auszuschließen.

1.5.1.2 Surveillance

Nach der Erstdiagnose eines histologisch gesicherten BE wird nach 12 Monaten eine kontrollierende endoskopisch/bioptische Untersuchung empfohlen, danach erfolgt laut deutscher Leitlinie eine regelmäßige Überwachung im Rahmen eines standardisierten Überwachungsprogramms.

Zu den Überwachungsintervallen werden von der deutschen Leitlinie, wie auch den englischsprachigen Guidelines (Fitzgerald, et al. 2014), (Spechler, et al. 2011) (Wang and Sampliner 2008) folgende Angaben gemacht:

- Barrett Ösophagus ohne Dysplasie: alle 4 Jahre
- Low-Grade Dysplasie: alle 6-12 Monate
- High-Grade Dysplasie: alle 3 Monate (wenn keine EMR)

Allerdings gibt es auch zur Wirksamkeit eines gezielten Überwachungsregimes bisher noch keine randomisierte, prospektive Studie mit Fallzahlen, die geeignet wären, einen Überlebensvorteil der Patienten im Überwachungsprogramm nachzuweisen. Diese Empfehlung hat daher trotz breiter Akzeptanz einen niedrigen Evidenzgrad und es ist nicht klar, welche Patienten sinnvollerweise zu welchem Zeitpunkt untersucht werden sollten um einen Progress des Befundes effektiv zu verhindern.

Zur Sinnhaftigkeit der Überwachung des *indeterminate Barrett Ösophagus* gibt es nur sehr wenige relevante Studien, da auch das Progressionsrisiko dieser speziellen Gruppe noch immer unklar ist (Sonwalkar, et al. 2010), (Gatenby, et al. 2008), (Leodolter, et al. 2008).

2 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, mittels Histologie und Endoskopie, das neoplastische Potential des *indeterminate* BE zu ermitteln und zudem die Reproduzierbarkeit der Diagnose im Langzeitverlauf.

Lebenslange endoskopische Kontrollen dieser Patienten, wie von den meisten Leitlinien empfohlen (Playford 2006), könnten allerdings die Ressourcen des Gesundheitswesens enorm belasten und erhebliche Kosten verursachen. Des Weiteren ist die endoskopisch-histologische Erfassung und Diagnose des Barrett Ösophagus anfällig für Fehler bei der Probenentnahme, sogenannte „sampling error“ und es besteht eine nicht unbeträchtliche Interobserver-Variabilität, bei Endoskopikern und Pathologen gleichermaßen (Skacel, et al. 2000) (Downs-Kelly, et al. 2008).

Andererseits ist das EAC, bei noch immer unklarer Pathogenese, der solide Tumor mit den größten Zuwachsraten in der westlichen Welt. Zusätzlich gibt es bisher nur wenige Daten zum Langzeitverlauf und zum Progressionsrisiko eines *indeterminate* Barrett Ösophagus zum Adenokarzinom des Ösophagus (EAC).

Für die Untersuchung der forschungsleitenden Frage haben wir uns daher einer historischen Kohorte bedient: Zwischen 1999 und 2000 wurden in 8 gastroenterologischen Zentren 929 Patienten rekrutiert, die aufgrund von Reflux-Symptomatik vorstellig geworden waren und sich einer Ösophagogastroduodenoskopie mit Routinebiopsie des gastroösophagealen Übergangs sowie des Magens unterzogen hatten (Meining, et al. 2004).

Anhand der Patienten mit einem damals endoskopischen **oder** einem histologischen *indeterminate* Barrett Ösophagus, wurde von uns das neoplastische Progressionspotential des *indeterminate* Barrett Ösophagus bei diesen zwei Patientengruppen untersucht, sowie die Reproduzierbarkeit der Diagnose im Langzeit Follow-Up evaluiert.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Patienten mit *indeterminate* Barrett Ösophagus wurden ursprünglich im Rahmen der Multicenter Studie von Meining et al. rekrutiert, die zwischen 1999 und 2000 in 8 gastroenterologischen Zentren durchgeführt wurde (Meining, et al. 2004).

Es beteiligten sich vier Münchner Kliniken (II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar (Direktor Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Classen), Medizinische Klinik und Poliklinik Innenstadt der Universität München (Kommissarischer Direktor Prof. Dr. med. D. Schlöndorff), II. Medizinische Abteilung Städtisches Krankenhaus Bogenhausen (Chefarzt Prof. Dr. med. W. Schepp) und 1. Medizinische Abteilung Städtisches Krankenhaus Neuperlach (Chefarzt Prof. Dr. med. W. Schmitt). Dazu vier gastroenterologische Praxen in München (Dres. med. B. Birkner/W. Schattke, Dres. med. M. Henke/M. Strauch, Dres. med. W. Höchter/J. Weingart, Dr. med. P. Janetschek).

Eingeschlossen in die Studie wurden damals Patienten mit bestehender Refluxsymptomatik zwischen 18 und 80 Jahren ohne bekannte Vorgeschichte eines Barrett Ösophagus oder einer Neoplasie des oberen Gastrointestinaltrakts. Ausschlusskriterien waren fehlende Einwilligung des Patienten, vorbekannte maligne Erkrankungen, stattgehabte Operationen im oberen Gastrointestinaltrakt, Fundusvarizen, Ösophagus-Varizen oder eine verstärkte Venenzeichnung im distalen Ösophagus, sowie schwerwiegende Komorbiditäten und jedwede Art von Koagulationsstörung, oder andere Erkrankungen, welche die Biopsie-Entnahme kontraindiziert hätten. Zudem führte auch die Nichtdurchführbarkeit eines Follow-up aufgrund der persönlichen Lage des Patienten, wie ein weit entfernter Wohnort, Immobilität oder ähnliches zum Ausschluss aus der Studie.

Von den eingangs 1014 Patienten wurden 929 Patienten mit GERD Symptomen oder Dyspepsie rekrutiert und histopathologisch und endoskopisch un-

tersucht. Je nach histopathologischem - und endoskopischem Befund wurden die Patienten anschließend verschiedenen Gruppen zugeteilt. Den Prozess der Patientenrekrutierung und die endoskopisch/histologischen Ergebnisse des gastroösophagealen Übergangs zeigt Abbildung 14.

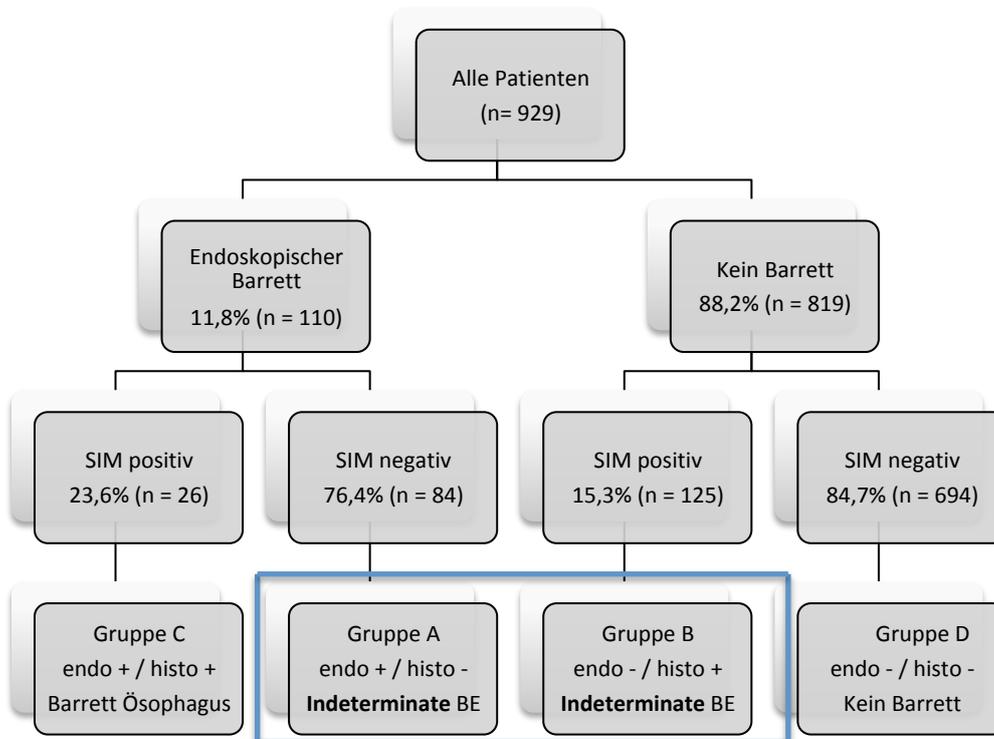


Abbildung 14: Prozess der Patientenrekrutierung

Die Teilnehmer der Gruppe A und Gruppe B, also die Patienten mit einem *indeterminate* BE, wurden für die aktuelle Untersuchung im Langzeitverlauf evaluiert.

3.2 Methodik

Um das neoplastische Potential des *indeterminate* Barrett Ösophagus im Langzeitverlauf zu bestimmen, wurde als Studiendesign die prospektive Intrakohortenstudie gewählt, da mittels Kohortenstudie eine Einschätzung zu Inzidenzraten getroffen werden kann. So ließ sich die Inzidenz von Dysplasie oder EAC bei *indeterminate* Barrett Ösophagus möglichst genau abbilden und damit die forschungsleitende Frage - nämlich das Risiko einer neoplastischen Progression bei *indeterminate* Barrett Ösophagus - untersuchen.

Basierend auf den Befunden der damaligen Studie wurden in der aktuellen Studie die Patienten der **Gruppe A** (n=84) sowie die Patienten der **Gruppe B** (n=125) identifiziert.

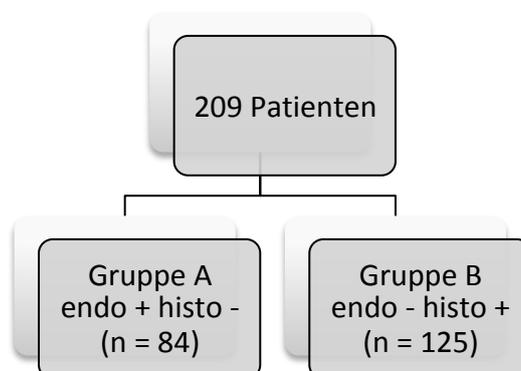


Abbildung 15: Patienten im Follow-Up

Dies waren 209 Patienten, welche ursprünglich einen als *indeterminate* Barrett Ösophagus definierten Befund aufgewiesen hatten (siehe Abbildung 14). Wir kontaktierten die Patienten nun anhand der hinterlegten Daten per Telefon und/oder per Email. In Fällen in denen lediglich die Adresse bekannt war, wurde mittels Internet-Recherche die aktuelle Telefonnummer ermittelt. War uns weiterhin keine Kontaktaufnahme möglich, nahmen wir Kontakt mit dem behandelnden Hausarzt auf.

Erreichten wir die Patienten persönlich, so befragten wir sie mittels eines Fragebogens (siehe Abbildung 16) nach der Diagnose eines Barrett Ösophagus, nach seither erfolgten Ösophagogastroduodenoskopien (ÖGD) und Biopsien, aktuellen Refluxbeschwerden und Medikamenteneinnahmen.

Des Weiteren versuchten wir zu ermitteln, wer zurzeit der behandelnde Hausarzt und der aktuelle Gastroenterologe sei.

Anschließend erfolgte die Kontaktaufnahme mit dem Hausarzt oder Gastroenterologen zur Zusammenstellung der aktuellsten Endoskopie- und histopathologischen Untersuchungsbefunde und zur Auswertung der Befunde auf das entweder endoskopische und/oder histologische Vorliegen eines Barrett Ösophagus (BE).

Des Weiteren wurden die Zeitintervalle zwischen der ersten endoskopischen Untersuchung und der neuesten Endoskopie/Histologie berechnet. Die Ergebnisse wurden zu einer Gesamtdatensatz zusammengefügt und anschließend ausgewertet.

Fragebogen indeterminate Barrett Ösophagus-Follow-Up

Datum:

Patienten-Nummer: _____

Patient kontaktiert: Ja Nein

Patienten-Initialen:

Geburtsdatum

Hausarzt aktuell: _____

Gastroenterologe: _____

Erstdiagnose BE:

Klinik/Praxis: _____

ÖGD's seither:

Anzahl ÖGD's:

Letzte ÖGD:

Histologie: Ja Nein

Klinik/Praxis: _____

PPI-Einnahme: Ja Nein Intermittierend

Reflux-Beschwerden: Ja Nein Intermittierend

Malignom GI-Trakt: Ja Nein

Abbildung 16: Fragebogen der Patienten

3.3 Statistische Analyse

Die Ergebnisse der ÖGD und der histologischen Befunde wurden im Rahmen der Auswertung in einer Excel-Tabelle zu einer Gesamtdatei zusammengefügt und zusätzlich in eine SPSS-Datei übertragen. Die Daten wurden dabei analysiert nach:

- Mittelwert
- Standardabweichung
- Spannweite
- Häufigkeit
- 95%-Konfidenzintervall

Für alle Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics für Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) verwendet.

3.4 Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission

Die Studie wurde im Jahr 1998 von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt und wurde durchgeführt in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien, die auf der Deklaration von Helsinki basieren und den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (GCP).

4 Ergebnisse

Es konnten 209 Patienten mit *indeterminate* Barrett Ösophagus identifiziert werden. Diese waren ursprünglich in den Jahren 1999 und 2000 im Rahmen einer Multi-Center-Studie in 8 gastroenterologischen Zentren untersucht worden. Eingangs wurden aus 1014 Patienten, die in den Jahren 1998 und 1999 mit Reflux-Symptomatik vorstellig geworden waren und sich einer ÖGD mit Routinebiopsie des GEJ sowie des Magens unterzogen hatten, 929 Patienten mit GERD Symptomen oder Dyspepsie rekrutiert und histopathologisch und endoskopisch untersucht. Bei beiden Gruppen wurden die jüngsten Ergebnisse aus Endoskopie und Histopathologie ausgewertet im Hinblick auf das Vorhandensein von indeterminate Barrett Ösophagus.

Studiendesign:

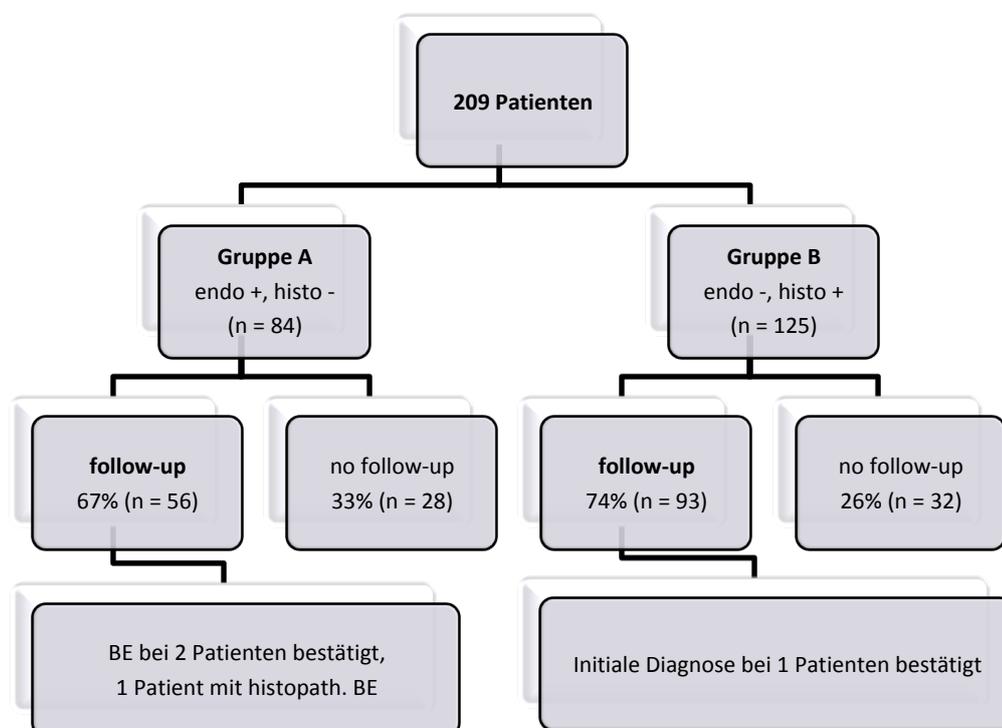


Abbildung 17: Studiendesign.

Von 209 Patienten konnten wir bei 149 Patienten die Follow-up Daten beurteilen (71%), wobei die durchschnittliche Zeit der Patientennachverfolgung 9.4 Jahre betrug (SD +/- 2.4 Jahre).

4.1 Lost to Follow-Up

Bei den verbleibenden 29% der Patienten (60/209) war es nicht möglich, zum Zwecke des Follow-up Kontakt zum Patienten selber oder zum behandelnden Arzt aufzunehmen. Für 4 Patienten waren schon initial die Kontaktdaten wie Geburtsdatum, Adresse und/oder die Telefonnummer nicht korrekt dokumentiert, so dass auch nach intensiver Recherche keine Kontaktaufnahme erfolgen konnte.

Bei 56/209 Patienten (27% (95 %-CI: [21; 33])) konnte der Patient oder die Patientin unter der ursprünglich angegebenen Telefonnummer nicht mehr erreicht werden und auch die Ermittlung einer neuen Telefonnummer unter der alten Adresse schlug fehl.

Auch eine Kontaktierung über den Hausarzt oder Gastroenterologen war hier nicht möglich, da bei 21/56 Patienten (38%) initial kein betreuender Hausarzt/Gastroenterologe angegeben worden war oder dieser, respektive sein Nachfolger, bei 35/56 Patienten (63%) keine aktuelle Telefonnummer des Patienten mehr hatte.

Lost-to-follow-up	Proportion	Prozent	95%-Konfidenzintervall
Initial kein Geb.datum und Adress-Daten vorhanden	4/209	2%	95 %-CI: [00; 05]
Patient unbekannt verzogen	56/209	27%	95 %-CI: [21; 33]
Lost to Follow-Up insgesamt	60/209	29%	95 %-CI: [23; 35]

Tabelle 2: Lost to Follow-Up

4.2 Follow-Up

Im Ganzen betrug die durchschnittliche Zeit der Patientennachverfolgung 9.4 Jahre (SD +/- 2.4 Jahre).

Von den insgesamt 209 Patienten, welche Teil dieser Langzeit Studie waren, konnten 149 Patienten erfolgreich kontaktiert werden, also 71% (95 %-CI: [65; 77]).

In der Gruppe A (endoskopisch positiv, histopathologisch negativ) waren dies im Ganzen 56/84 Patienten (67% (95 %-CI: [56;76])).

In der Gruppe B (endoskopisch negativ, histopathologisch positiv) waren es 93/125 Patienten (74% (95 %-CI: [66; 81])).

Im Ganzen waren nach 9,4 Jahren 145/149 Patienten ohne den Nachweis einer Barrettmetaplasie, also 97% (95 %-CI: [93; 99]).

Follow-Up insgesamt

Follow-Up	Proportion	Prozent	95%-Konfidenzintervall
Follow-Up gesamt	149/209	71%	95 %-CI: [65; 77]
Follow-Up Gruppe A	56/84	67%	95 %-CI: [56; 76]
Follow-Up Gruppe B	93/125	74%	95 %-CI: [66; 81]

Tabelle 3: Follow-Up insgesamt

4.2.1 Follow-Up Gruppe A

Bei dem Patienten-Kollektiv mit ursprünglich endoskopischer Diagnose des *indeterminate* Barrett Ösophagus ohne histopathologische Bestätigung, also der Gruppe A, konnten bei 56 von 84 Patienten Follow-Up Daten erhoben werden, was einem Anteil von 67% (95 %-CI: [56; 76]) entspricht.

Eine Neoplasie war im Follow-Up der Gruppe A bei keinem dieser Patienten nachweisbar. 53 Patienten (95%) hatten zum Zeitpunkt des Follow-up keinen Nachweis eines Barrett Ösophagus mehr.

Bei 2 Patienten konnte die ursprüngliche Diagnose bestätigt werden. Bei 1 weiteren Patienten war die endoskopische Untersuchung negativ, der Barrett Ösophagus (BE) konnte jedoch histopathologisch nachgewiesen werden.

57% der Patienten berichteten eine regelmäßige Einnahme von PPI's, 41% bestätigten das Vorhandensein von GERD Symptomen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63,2 Jahre.

Follow-Up Gruppe A

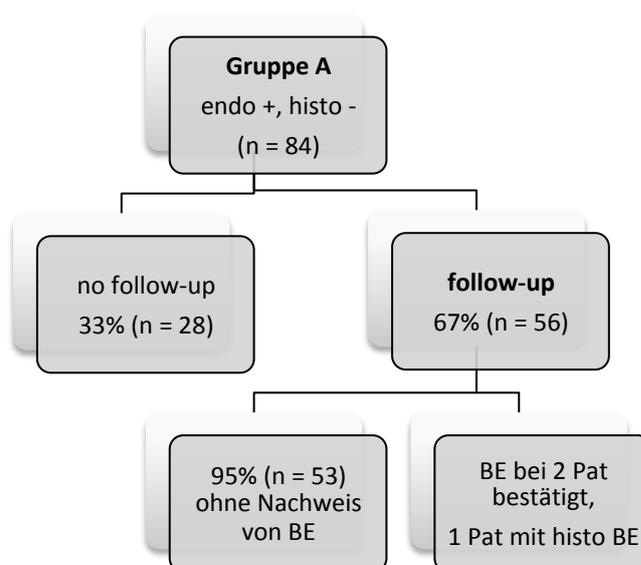


Abbildung 18: Follow-Up Gruppe A

Ergebnisse Gruppe A	Proportion	Prozent	95%-Konfidenzintervall
Follow-Up Gruppe A	56/84	67%	95 %-CI: [56; 76]
Nachweis Neoplasie	0/56	0%	95 %-CI: [00; 08]
Nachweis Barrettmetaplasie	3/56	5%	95 %-CI: [01; 15]
Reflux Symptome	23/56	41%	95 %-CI: [29; 54]
PPI Einnahme	32/56	57%	95 %-CI: [44; 69]
Geschlecht männlich	29/56	52%	95 %-CI: [39; 64]

Tabelle 4: Ergebnisse Follow-Up Gruppe A

4.2.2 Follow-Up Gruppe B

Bei den Patienten der Gruppe B mit ursprünglich endoskopisch normal erscheinendem distalen Ösophagus aber histopathologisch nachgewiesenem Barrett Ösophagus, ermittelt anhand von Biopsien der Z-Linie, konnten die Follow-up Daten bei 93/125 Patienten erhoben werden, also bei 74% (95 %-CI:[66; 81]) der Patienten.

Ein neoplastischer Barrettösophagus entwickelte sich auch hier bei keinem Patienten. 92 Patienten (99%) hatten zum Zeitpunkt des Follow-up keinen Nachweis eines Barrett Ösophagus mehr. Lediglich bei einem Patienten konnte die ursprüngliche histopathologische Diagnose bestätigt werden.

51% der Patienten berichteten eine regelmäßige Einnahme von PPI, 43% bestätigten das Vorhandensein von GERD Symptomen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 64,6 Jahre.

Follow-Up Gruppe B

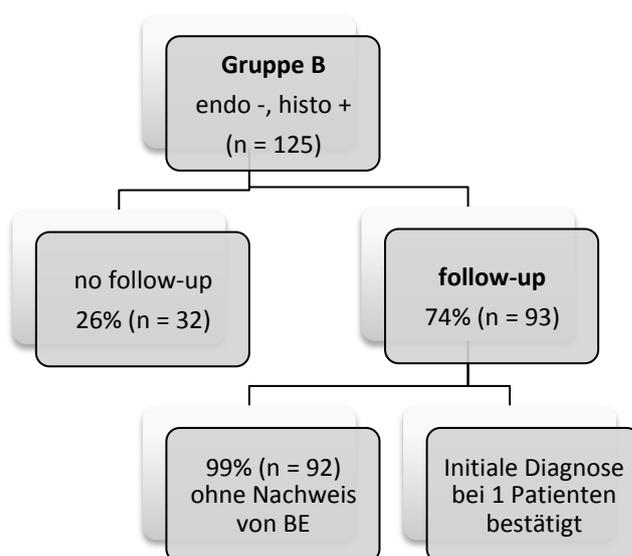


Abbildung 19: Follow-Up Gruppe B

Ergebnisse Gruppe B	Proportion	Prozent	95%-Konfidenzintervall
Follow-Up Gruppe B	93/125	74%	95 %-CI: [66; 81]
Nachweis Neoplasie	0/93	0%	95 %-CI: [00; 05]
Nachweis Barrettmetaplasie	1/93	1%	95 %-CI: [00; 06]
Reflux Symptome	40/93	43%	95 %-CI: [33; 53]
PPI Einnahme	47/93	51%	95 %-CI: [41; 61]
Geschlecht männlich	49/93	53%	95 %-CI: [43; 63]

Tabelle 5: Follow-Up Gruppe B

15/149 Patienten (7%) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Studie bereits verstorben (Gruppe A 6 Patienten, Gruppe B 9 Patienten). Diese Information erhielten wir in 11 von 15 Fällen von den Angehörigen selber.

Hier wurde eine Befragung zur Todesursache durchgeführt, sowie mögliche Zusammenhänge zur Diagnose Barrett Ösophagus eruiert. Eine für das Ableben ursächliche Erkrankung des Ösophagus – hier im Besonderen das Adenokarzinom des Ösophagus (EAC) – konnte in keinem dieser Fälle nachgewiesen oder vermutet werden. Todesursachen waren laut Aussage der Angehörigen unter anderem Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenkarzinom, Herzinsuffizienz und „Altersschwäche“.

Bei weiteren 4 Patienten wurde das Versterben des Patienten/der Patientin durch den behandelnden Hausarzt mitgeteilt. Hier waren die angegebenen Todesursachen terminale Niereninsuffizienz, Herzinfarkt und Atemwegserkrankungen.

Auch hier war in keinem der Fälle ein Zusammenhang zwischen der Diagnose Barrett Ösophagus und der Todesursache festzustellen. Von den 15 bis dato verstorbenen Patienten hatte bei keinem eine Progression zum Adenokarzinom stattgefunden ($0/15 = 0\%$) und es war demnach niemand an einem Adenokarzinom der Speiseröhre (EAC) verstorben.

Assoziation der Todesursache mit Barrett Ösophagus

	Proportion	Prozent	95%-Konfidenzintervall
Patienten verstorben an EAC	0/15	0%	95 %-CI: [00; 22]

Tabelle 6: Assoziation der Todesursache mit Barrett Ösophagus

Das Patienten-Profil der Gruppen A und B im Vergleich

Patienten- Profil	Gruppe A Endoskopie <i>positiv</i> , Histopathologie negativ n=56		Gruppe B Endoskopie negativ, Histopathologie <i>positiv</i> n=93	
	Prozent	95% Konfidenzintervall	Prozent	95% Konfidenzintervall
Follow-Up insgesamt	67%	95 %-CI: [56; 76]	74%	95 %-CI: [66; 81]
Nachweis Neoplasie	0%	95 %-CI: [00; 08]	0%	95 %-CI: [00; 05]
Nachweis Barrett- metaplasie	5%	95 %-CI: [01; 15]	1%	95 %-CI: [00; 06]
Reflux Symptome	41%	95 %-CI: [29; 54]	43%	95 %-CI: [33; 53]
PPI Einnahme	57%	95 %-CI: [44; 69]	51%	95 %-CI: [41; 61]
Geschlecht männlich	52%	95 %-CI: [39; 64]	53%	95 %-CI: [43; 63]

Tabelle 7: Patienten-Profil

Follow-Up insgesamt Vergleich Gruppe A und B

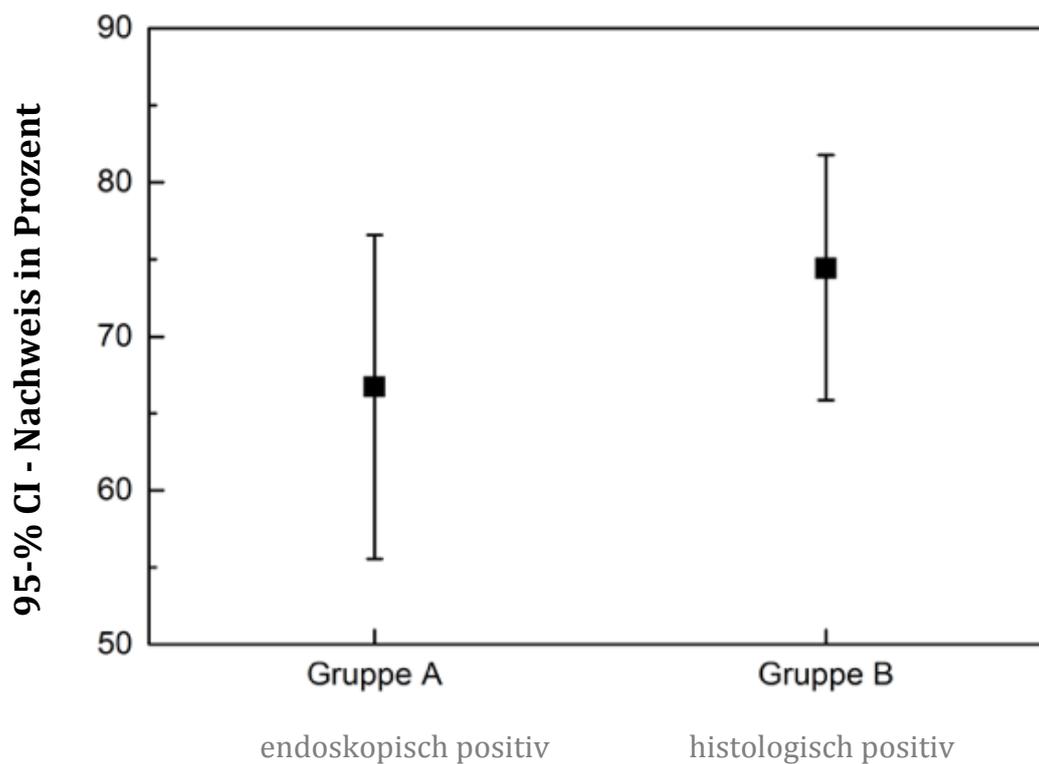


Abbildung 20: 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) Follow-Up insgesamt

Nachweis Neoplasie Vergleich Gruppe A und B

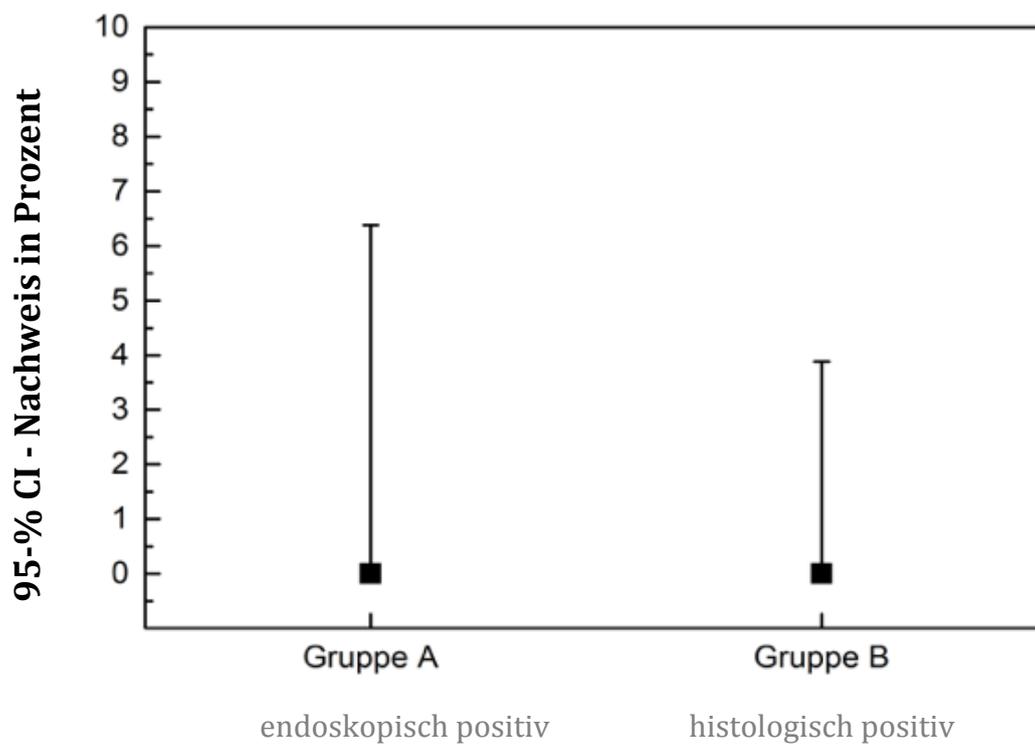


Abbildung 21: 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) Neoplasie

Nachweis Metaplasie Vergleich Gruppe A und B

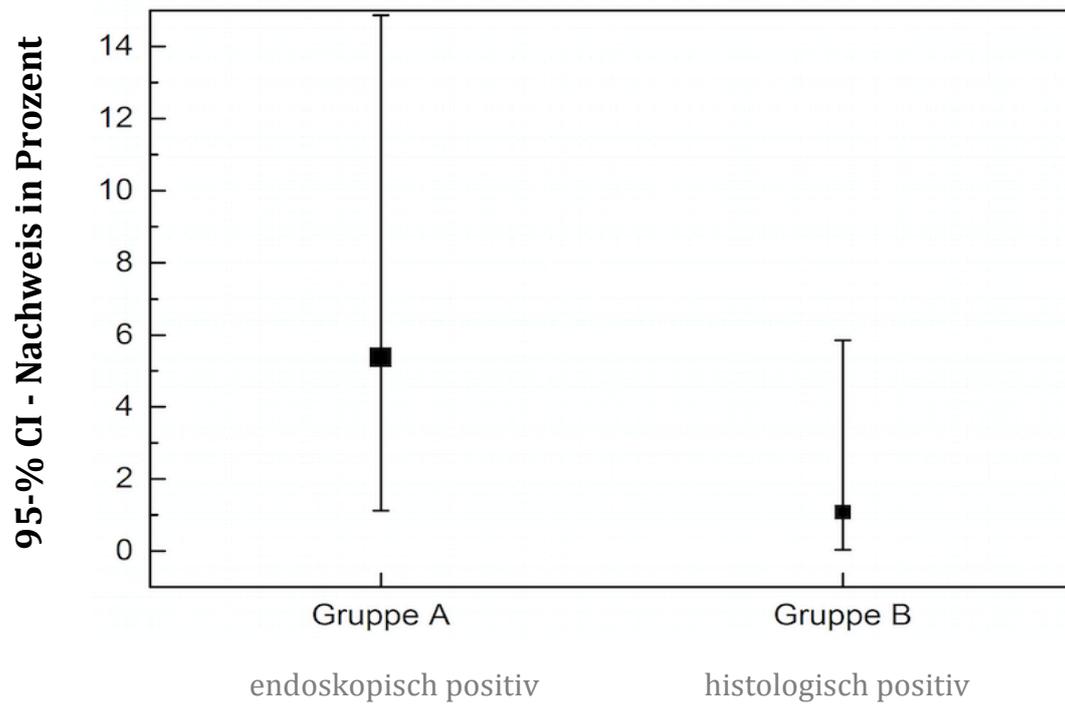


Abbildung 22: 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) Metaplasie

Reflux Symptome Vergleich Gruppe A und B

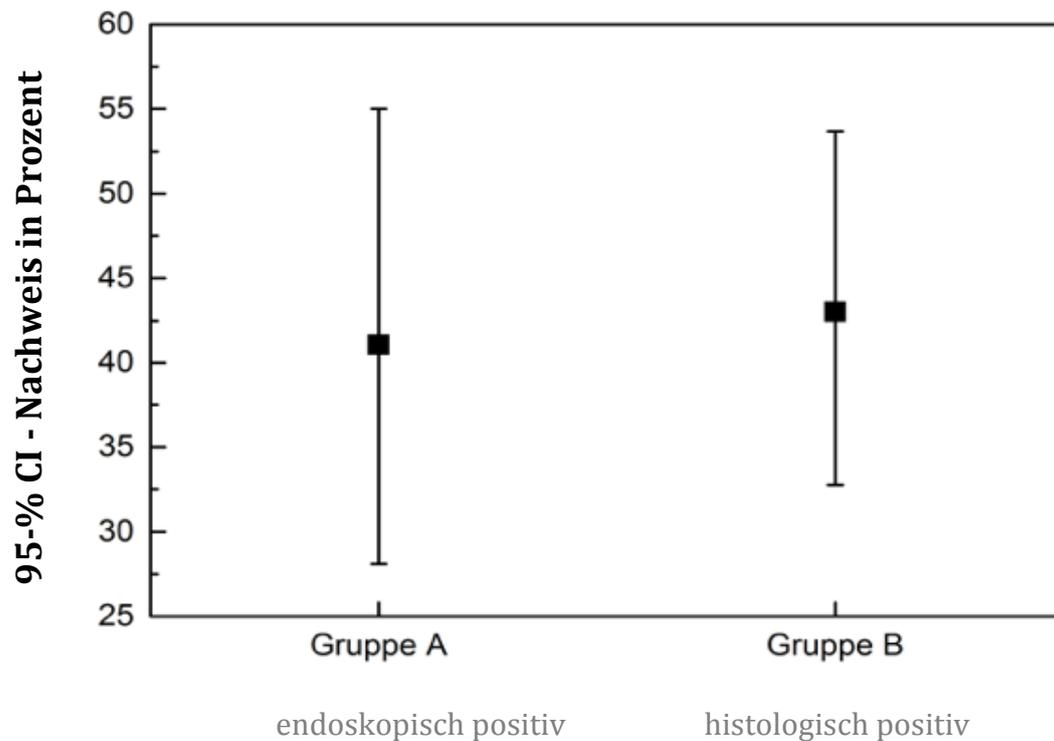


Abbildung 23: 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) Reflux Symptome

PPI Einnahme Vergleich Gruppe A und B

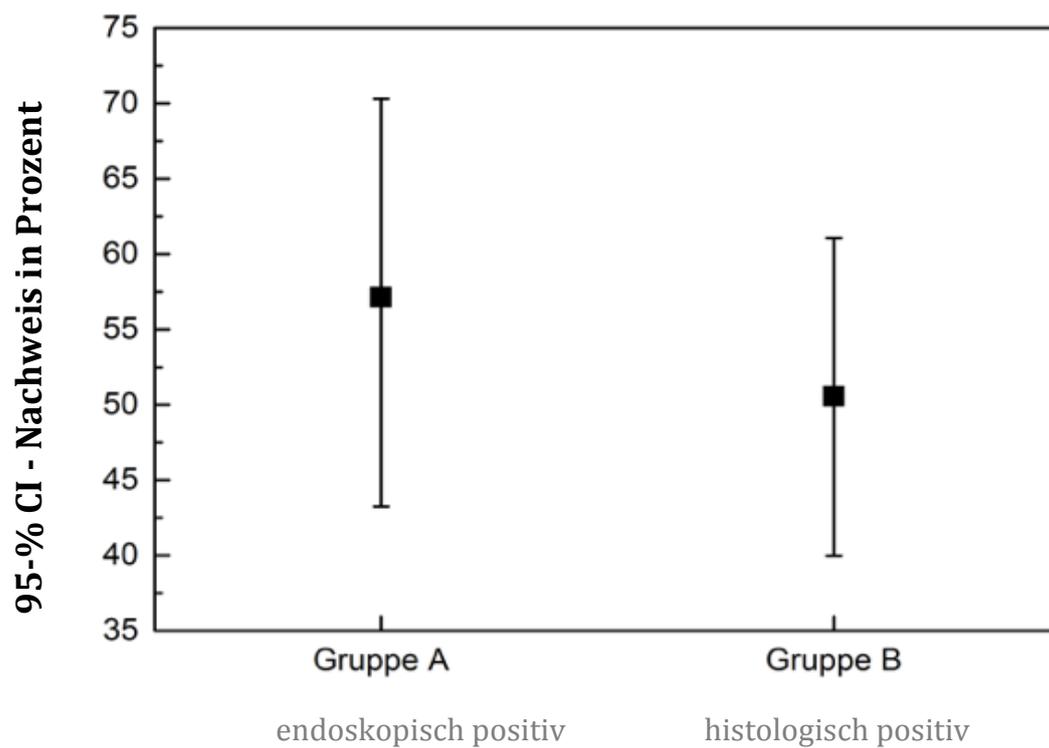


Abbildung 24: 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) PPI Einnahme

Geschlecht männlich Vergleich Gruppe A und B

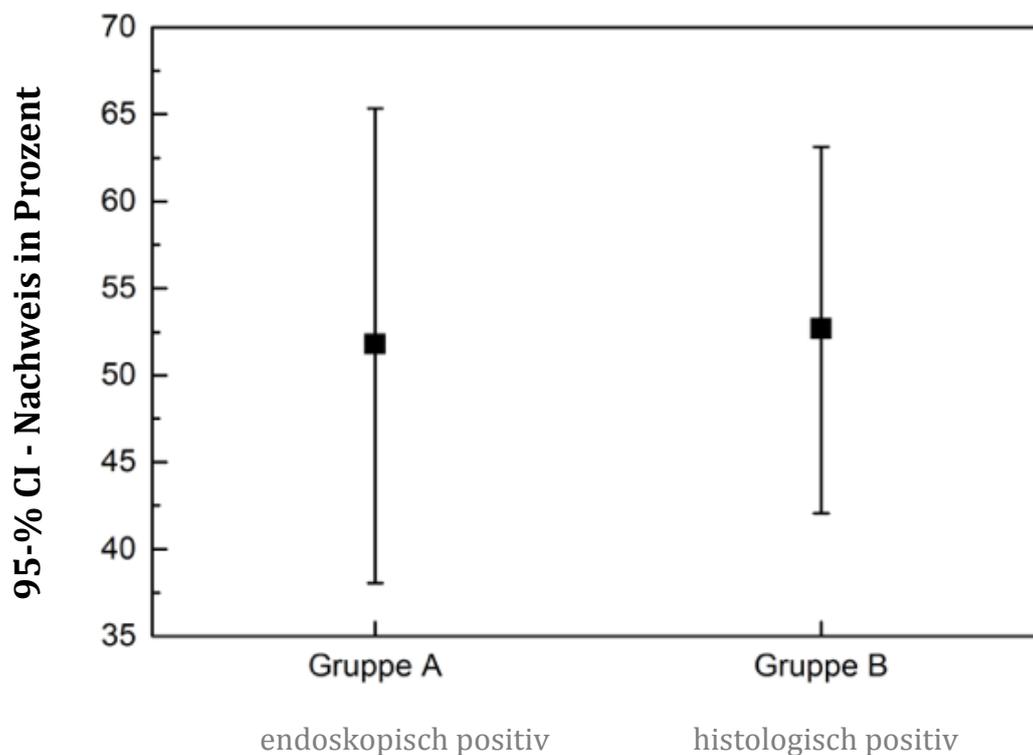


Abbildung 25: 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) Geschlecht

Mit 67% Follow-up in Gruppe A und 74% Follow-up in Gruppe B unterschieden sich die Gruppen hier marginal. Die Konfidenzintervalle überlappen sich jedoch, sodass kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden kann. Bezüglich des Auftretens von Neoplasien ist bei einem Konfidenzintervall von 95 %-CI: [00; 08] in Gruppe A, respektive 95 %-CI: [00; 05] in Gruppe B mit 95% Wahrscheinlichkeit die Grundgesamtheit der Stichprobe im Konfidenzintervall enthalten. Das Auftreten eines von unserem abweichenden Ergebnisses bezüglich Neoplasien bei anderer oder größerer Stichprobe ist demnach wenig wahrscheinlich.

Im Ganzen ist die Streuung der Werte in Gruppe A größer als in Gruppe B, da die Gruppe A im Vergleich zur Gruppe B eine etwas geringere Patientenzahl aufwies.

Es überlappen sich jedoch die Konfidenzintervalle beider Gruppen bei allen erhobenen Daten. Daher ist davon auszugehen, dass in der vorliegenden Studie auf einem Signifikanzniveau von 5% keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden zwischen Patienten mit einem endoskopisch diagnostizierten *indeterminate* Barrett Ösophagus der Gruppe A und Patienten mit einem histopathologisch diagnostizierten *indeterminate* Barrett Ösophagus der Gruppe B.

5 Diskussion

Die vorliegende Studie war darauf ausgelegt, die Daten von Patienten mit *indeterminate* Barrett Ösophagus (BE) im Langzeitverlauf hinsichtlich ihres Entartungsrisikos und der damit erforderlichen Notwendigkeit einer potentiellen endoskopischen Überwachung zu evaluieren und zudem die Reproduzierbarkeit der Diagnose im Langzeitverlauf.

Wir konnten in unserer Studie herausfinden, dass Patienten mit einem initial diagnostizierten *indeterminate* Barrett Ösophagus im Langzeit follow-up keine Progression, sondern im Gegenteil, durchweg regressive-, in einzelnen Fällen stabile Befunde aufweisen.

Die Studienkohorte entstand im Rahmen von einer Multicenter Studie, in welche 929 Patienten mit Refluxsymptomen oder dyspeptischen Beschwerden eingeschlossen und endoskopisch sowie histologisch auf das Vorliegen eines Barrett Ösophagus untersucht wurden. 2 Subgruppen dieser Kohorte - die mit einer nur endoskopisch (Gruppe A, 84 Patienten) oder nur histologisch (Gruppe B, 125 Patienten) diagnostizierten Barrettmetaplasie - wurden in der vorliegenden Studie im Langzeit follow-up untersucht.

- Von den insgesamt 209 Patienten, welche Teil dieser Langzeit Studie waren, konnten 71% (149/209) erfolgreich kontaktiert werden.
- Alle Patienten wurden endoskopisch/histologisch nachverfolgt (mean follow-up 9,4 Jahre, SD +/-2.4 Jahre).

Bei 97% der Patienten konnte der *indeterminate* Barrett Ösophagus nicht mehr nachgewiesen werden, es zeigten sich Normalbefunde. Bei nur 2 Patienten konnte die ursprüngliche endoskopische Diagnose bestätigt werden. Bei einem weiteren Patienten war die endoskopische Untersuchung negativ, der Barrett Ösophagus (BE) konnte jedoch histopathologisch nachgewiesen werden. Bei einem weiteren Patienten konnte die ursprüngliche histopathologische Diagnose bestätigt werden. Eine Neoplasie war bei keinem dieser Patienten nachweisbar.

- 15/149 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben. In keinem der Fälle war ein Zusammenhang zwischen der Diagnose Barrett Ösophagus und der Todesursache festzustellen. Auch war bei keinem Patienten eine Progression zum Adenokarzinom bekannt.
- Es konnten in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden zwischen Patienten mit einem endoskopisch diagnostizierten *indeterminate* Barrett Ösophagus der Gruppe A und den Patienten mit einem histopathologisch festgestellten *indeterminate* Barrett Ösophagus der Gruppe B.

Der Barrett Ösophagus gilt als bekanntester Risikofaktor für die Entwicklung des Ösophagealen Adenokarzinoms (EAC), mit einem 30-125-fach erhöhten Risiko für die betroffenen Patienten, an einem EAC zu erkranken (Vakil, et al. 2006), (Hvid-Jensen, et al. 2011).

Zudem hat sich in den letzten 30 Jahren eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz von 8% jährlich gezeigt (Holmes and Vaughan 2007). Damit ist das EAC der solide Tumor mit den größten Zuwachsraten in der westlichen Welt (Bremholm, et al. 2012).

Dies könnte unter anderem im Zusammenhang mit der Zunahme der Risikofaktoren des Barrett Ösophagus in der Bevölkerung stehen. Neben dem männlichen Geschlecht sind Adipositas und das Metabolische Syndrom bekannte Risikofaktoren welche auch in Ländern wie China zunehmen, wo mit der „Verwestlichung“ auch ein stetiger Zuwachs der EAC Inzidenz zu verzeichnen ist (Wong and Kinoshita 2006).

Zu der steigenden Inzidenz hat das Adenokarzinom des Ösophagus nach wie vor eine sehr geringe 5-Jahres-Überlebensrate (Bareiss, et al. 2002), (Crane, et al. 2008). Deshalb sind die Identifikation von Risikopatienten und die frühzeitige Überwachung des BE als Präkanzerose, respektive die Therapie des neoplastischen BE, obligatorisch und entsprechend in Leitlinien verankert.

Bei der adäquaten Diagnostik und dem anschließendem Management des Barrett Ösophagus und all seiner klinischen Konsequenzen bestehen jedoch

trotz erarbeiteter nationaler und internationaler Leitlinien, trotz kontinuierlicher Entwicklungen neuer diagnostischer Verfahren und einer strukturierten Nachsorge noch immer erhebliche Diskrepanzen zwischen dem betriebenen administrativen-, wie auch ökonomischen Aufwand und den letztlich eher mäßigen Erfolgen bei der Prävention des EAC.

Denn aktuell werden nach Studienlage noch immer bis zu 1/3 der frühen Adenokarzinome des Ösophagus in der Endoskopie nicht diagnostiziert (Reid, et al. 2000). Reid et al. untersuchten 45 Patienten mit bekannter Barrettmetaplasie mittels Endoskopie und Histologie auf das Vorliegen eines Adenokarzinoms des Ösophagus. Biopsiert wurde jede auffällige Läsion, zudem wurde ein 1 cm 4-Quadranten Protokoll eingesetzt. Das erste Follow-up erfolgte 1-3 Monate nach der initialen Endoskopie und anschließend alle 3-6 Monate. Das durchschnittliche Follow-up bis zur EAC Diagnose betrug 22.8 Monate (Spannweite 1.6–89.4). Es wurde anschließend ein 2-cm Biopsie Protokoll im Modell erstellt und statistisch mithilfe eines binominalen 95% Konfidenzintervalls berechnet, ob ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisbar war. Es zeigte sich, dass man mit einem 2-cm 4-Quadranten Protokoll 29% (95% KI: 16 – 42%) der Patienten mit Karzinom (13 von 45) übersehen hätte ($p = 0.0001$).

Die gegenwärtigen Therapie-Optionen oder endoskopischen Kontrollen können darüber hinaus auch bei strikter Adhärenz an die Leitlinie die steigende Inzidenz des EAC bisher weder verhindern, noch die Mortalität verringern (Crane, et al. 2008), (Wang and Sampliner 2008).

75% der Patienten weisen nach wie vor bei der Erstdiagnose ein Tumorstadium UICC III oder IV auf, wie *Bareiss et al.* anhand von Daten der Krebsregister Saarland und der neuen Bundesländer, zeigen konnten (Bareiss, et al. 2002).

Dies zeigt die Problematik bei der Diagnose des Barrett Ösophagus deutlich auf. Schon das Erkennen der betroffenen Patienten gestaltet sich klinisch häufig schwierig. Es existieren verschiedene Studien die zeigen, dass retrospektiv bis zu 40% der Patienten mit einem manifesten EAC keine vorhergehenden Symptome aufwiesen, wie etwa Sodbrennen oder saures Aufstoßen (Modiano and Gerson 2007).

Geht man von der in der Literatur postulierten Metaplasie-Dysplasie-Karzinomsequenz aus (Jankowski, et al. 1999) (Geboes 2000), so vollzieht sich die Degeneration des Gewebes bei einem Teil der betroffenen Patienten offensichtlich über einen definierten Zeitraum, ohne dass die Patienten durch ihr gesundheitliches Profil auffällig werden würden. Diese Patienten erreicht das aktuelle, leitliniengetreue Management bei Barrett Ösophagus erst, wenn sie durch ihr Ösophaguskarzinom symptomatisch werden.

Wird ein Patient durch Risikofaktoren und/oder Refluxsymptome klinisch auffällig, sollte zum Ausschluss einer komplikativen GERD die Indikation zur Index-Endoskopie gestellt werden. Hier besteht die Schwierigkeit schon darin, die Diagnose Barrett Ösophagus zu stellen. Dies geht nur über die richtige Definition. Folgt man der deutschen Leitlinie, so ist ein Barrett Ösophagus definiert über einen endoskopischen Nachweis von typischer lachsfarbener Barrett Schleimhaut, welcher durch histologische Sicherung einer intraepithelialen Metaplasie mit Becherzellen bestätigt wird (Koop, et al. 2014).

Doch selbst bei strengem Vorgehen nach der Leitlinie kann die intestinale Metaplasie - auch wenn schon einzelne metaplastische Inseln vorliegen - in der Biopsie leicht übersehen werden (Vakil, et al. 2006). Beim gebräuchlichsten Untersuchungsprotokoll, der 4 Quadranten Biopsie wird >95 % der Ösophagus Mukosa nicht feingeweblich untersucht und es kommt daher zu empfindlichen Fehlern bei der Probenentnahme (Boyce 2003). Dies wiederum führt zu einer schlechten Reproduzierbarkeit der Diagnose und damit zu einer erschwerten Surveillance der Patienten im Verlauf.

Man kann also sagen, dass es die momentane Diagnostik sowie aktuelle Surveillance Strategien trotz stetiger Verbesserung aller Methoden nach wie vor nicht vermag alle gefährdeten Patienten zu identifizieren. Offensichtlich gibt es eine große Anzahl von Patienten, bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms besteht, welche aber trotz allem durch das diagnostische Raster fallen.

Diese Tatsache betont noch einmal die Wichtigkeit der von uns gestellten Frage nach der Rolle des *indeterminate* Barrett Ösophagus. Nach wie vor gibt es kaum Langzeitstudien, die eine Aussage bezüglich des Malignitätspo-

tentials des *indeterminate* Barrett Ösophagus treffen könnten. Vor dem Hintergrund der postulierten Karzinomsequenz, ist die Beantwortung der Frage von großer Wichtigkeit, welchen Anteil der *indeterminate* Barrett Ösophagus an der hohen Inzidenz des EAC hat.

Laut unserer Daten scheint das Risiko für die Entstehung maligner Tumore bei *indeterminate* BE im Vergleich zum dysplastischen Barrett Ösophagus ausgesprochen niedrig zu sein. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen zahlreicher Studien, nach denen das Krebsrisiko bei nicht-neoplastischem BE sehr viel geringer ist, als ursprünglich angenommen (Rugge, et al. 2012), (Kroep, et al. 2015).

Eine Studie die eine unserer Untersuchung ähnliche Thematik behandelt ist die Follow-Up Studie der Sharma-Study Group, in der das Risiko von Patienten mit Short Segment Barrett Ösophagus (SSBE) mit dem von Patienten mit intestinaler Metaplasie (IM) der Kardia verglichen wurde. Hierbei war das Neoplasie Risiko bei intraepithelialer Metaplasie signifikant geringer als bei Short Segment Barrett Ösophagus (Sharma, et al. 2000). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, konnte auch dort keine Neoplasie in der IM nachgewiesen werden. Jedoch war das durchschnittliche Follow-up nur 24 Monate (Spannweite 8-100 Monate!), was im Vergleich zu den hier erhobenen Daten deutlich kürzer ist, wurden die Patienten in unserer vorliegenden Studie doch im Durchschnitt 9.4 Jahre (SD +/- 2.4 Jahre) nachverfolgt.

Nach den hier erhobenen Daten ist auch die Reproduzierbarkeit der Diagnose und die Übereinstimmung endoskopischer und histopathologischer Befunde bei *indeterminate* Barrett Ösophagus sehr gering.

Die Empfehlungen der aktuellen Leitlinie der American Gastroenterological Association zur endoskopischen Überwachung von Barrett Ösophagus Patienten basieren auf einer jährlichen EAC Inzidenz von 0.5% (Spechler, et al. 2011). Sogar mit dieser relativ hohen Zahl jährlicher EAC Inzidenz bei nicht neoplastischem Barrett Ösophagus sind endoskopische Überwachungsprogramme bei *indeterminate* Barrett Ösophagus im Ganzen jedoch wohl eher wenig kosten-effektiv (Hirst, et al. 2011).

Die Sinnhaftigkeit der allgemeinen endoskopischen Überwachung von Patienten mit *indeterminate* BE muss, nicht zuletzt basierend auf den hier erhobenen Daten, hinterfragt werden. Immerhin wurde in der vorliegenden Studie

bei keinem Patienten ein neoplastischer Barrett oder gar ein Barrettkarzinom festgestellt. Ferner konnte die Diagnose Barrett Ösophagus im Follow-up bis auf einzelne Fälle nicht bestätigt werden. Zudem scheint die breite endoskopische Überwachung nicht besonders vielversprechend, da eine erhebliche Interobservervariabilität besteht und zudem die Reproduzierbarkeit häufig gering ist (Kim, et al. 1994), (Kerkhof, et al. 2007).

Leitlinien welche die Diagnose Barrett Ösophagus ausschließlich aufgrund von endoskopischen Befunden stellen, könnten demnach zu einer erhöhten Anzahl an Patienten mit *indeterminate* Barrett Ösophagus in Überwachungsprogrammen führen (Playford 2006). Bedenkt man das nach unseren Daten vernachlässigbar geringe Krebsrisiko bei *indeterminate* BE, könnte man annehmen, dass eine beträchtliche Anzahl an Patienten ohne jedes substantielle Risiko für die Entstehung einer Neoplasie zur Zeit regelmäßig endoskopiert wird ohne jemals einen Benefit zu haben. Laut der britischen Leitlinie beispielsweise, ist der bioptische Nachweis von intraepithelialer Metaplasie zur Diagnosestellung eines Barrett Ösophagus nicht nötig (Fitzgerald, et al. 2014), die endoskopische Diagnose ist hier ausreichend. In Großbritannien wird also ein *indeterminate* Barrett Ösophagus regelhaft überwacht. Dies hat jedoch nicht, wie gegebenenfalls zu erwarten wäre, eine geringere Prävalenz von EAC zufolge, sondern im Gegenteil hat Großbritannien eine der höchsten Prävalenzraten europaweit (Ferlay, et al. 2013). Ein weiterer Hinweis auf die wahrscheinlich nicht gegebene Indikation zur Surveillance dieser Gruppe.

Durch Screening Untersuchungen und laufende Überwachungsprogramme entstehen nicht nur immense Kosten für das Gesundheitssystem durch unnötige Bindung finanzieller und personeller Ressourcen. Bisher gibt es auch kaum Studien zur Kosteneffektivität dieser Programme. Kastelein et al. haben 2015 erstmals eine Studie vorgestellt, in der die fragliche Kosteneffektivität untersucht wurde. Hier zeigte sich, dass Überwachungen mit EMR/RFA für HG-IEN oder frühe EACs und Ösophagektomie für fortgeschrittene EACs nur maximal alle 5 Jahre kosteneffektiv sind (Kastelein, et al. 2015), unter der Annahme einer Zahlungsbereitschaft von € 35,000 pro QALY (Quality adjusted life year). Dies hat sich bisher jedoch noch nicht auf die geltenden Leitlinien ausgewirkt.

Zusätzlich stellt die langfristige Überwachung für den Betroffenen und das soziale Umfeld nicht zuletzt eine beträchtliche psychologische Belastung dar (Turner and Kelly 2000). Es gilt also, nicht nur aus ökonomischen Beweggründen sondern auch und vor allem im Sinne des Patientenwohls, unnötige Screening Untersuchungen und Überwachungsprogramme zu vermeiden. Die Diskussion darüber, wer sinnvollerweise überwacht und gescreent werden muss, wird trotz gültigen Empfehlungen verschiedener Leitlinien und Consensus Reports noch immer geführt.

Kelty et al. untersuchten in einer Single-Center Studie die Prävalenz des Adenokarzinoms von 309 Patienten mit Intestinaler Metaplasie und 379 Patienten ohne Intestinale Metaplasie. Bei den Patienten mit IM entwickelten 4,5% ein Adenokarzinom des Ösophagus, bei den Patienten ohne IM waren dies 3,7%. Dies war statistisch kein signifikanter Unterschied. Daraus zogen die Autoren der Studie den Schluss, dass Patienten mit IM und ohne IM das gleiche Krebsrisiko haben (Kelty, et al. 2007) und deshalb auch alle überwacht werden müssten.

In einer weiteren Studie von *Gatenby et al.* wurden Biopsien von 1751 Patienten aus 7 Zentren untersucht, welche endoskopisch einen Barrett Ösophagus boten. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob sich das Progressionsrisiko von Patienten mit histopathologisch bestätigter intraepithelialer Metaplasie (= bestätigter Barrett Ösophagus) und ohne intestinaler Metaplasie (*indeterminate* Barrett Ösophagus) unterscheidet. Nach 5 Jahren hatten 54,8% der Patienten ohne Intestinale Metaplasie in der Index ÖGD eine Intestinale Metaplasie entwickelt. Intestinale Metaplasie war demnach häufiger bei Männern als bei Frauen (Odds Ratio 1,2244), bei steigender Segmentlänge (10,3% Steigerung pro Zentimeter) und zunehmender Anzahl an entnommenen Biopsien (24% Steigerung pro Einheit Anstieg). (Gatenby, et al. 2008).

Obwohl die Ergebnisse beider Studien auf den ersten Blick von unseren Daten abzuweichen scheinen, so haben diese doch einige Limitationen: Zum einen werden weder bei *Kelty et al.*, noch bei *Gatenby et al.* Information über die Länge der diagnostizierten Barrett Metaplasie in der Indexuntersuchung zur Verfügung gestellt, obwohl bekanntermaßen die Länge mit der Wahr-

scheinlichkeit korreliert, tatsächlich eine intestinale Metaplasie nachzuweisen (Oberg, et al. 1999), (Harrison, et al. 2007).

Des Weiteren wird keine Angabe darüber gemacht, mit welchem endoskopischen Protokoll die Entnahme erfolgte und welche Anzahl an Index Biopsien entnommen wurden. Dabei ist auch hier durch Studien belegt, dass die Wahrscheinlichkeit eine intestinale Metaplasie nachzuweisen, mit der Anzahl der entnommenen Biopsien ansteigt (Endlicher, et al. 2005), (Chaves, et al. 1999).

Harrison et al. zeigten in einer Studie mit 1646 Biopsieproben von 125 Patienten mit Longsegment Barrett Ösophagus, dass - um in 67,9% aller Proben Becherzellen nachweisen zu können - ein Mindestmaß von 8 Biopsien entnommen werden muss. Wurden hingegen nur 4 Biopsien entnommen, so konnte nur in 34,7% der Proben Becherzellen nachgewiesen werden (Harrison, et al. 2007).

Unter diesen Gesichtspunkten ist es daher auch gut denkbar, dass bei einem Großteil der untersuchten Patienten bereits in der Index Biopsie eine intestinale Metaplasie bestand, diese jedoch schlicht nicht biopsiert, respektive „getroffen“ wurde. Diese Patienten hätten demnach schon in der Index Untersuchung einen bestätigten Barrett Ösophagus gehabt, keinen *indeterminate* BE. Mit den anschließenden histopathologischen Untersuchungen nach 2 und 5 Jahren stieg die Anzahl entnommener Biopsien und damit signifikant die Wahrscheinlichkeit, eine IM nachzuweisen. Dies wurde dann in beiden Kollektiven als Progression gewertet. Aufgrund der Ergebnisse dieser beiden Studien wurden die in der aktuellen Leitlinie empfohlenen Überwachungsstrategien begründet. Patienten mit einem makroskopisch suspekten Barrettösophagus (mindestens C0M1) sollen nachdem histologisch kein Hinweis für ein spezialisiertes Epithel nachgewiesen werden konnte (somit *indeterminate* Barrett mit makroskopischem Verdacht, ohne histologische Hinweise; im Rahmen dieser Studie entsprechend Gruppe A) nach spätestens 12 Monaten erneut endoskopisch/biopsisch nachgesorgt werden. Sollte dann in der Folge-Endoskopie die Diagnose Barrettösophagus gestellt werden, so kommt der Patient in das leitliniengetreue Nachsorgeprogramm. Bei erneut fehlendem Hinweis für das Vorliegen einer Barrettmetaplasie mit spezialisiertem Epithel muss der Patient - Beschwerdefreiheit vorausgesetzt - nicht endoskopisch weiter beobachtet werden. Dies ist in Kenntnis der hier vorliegenden

Studie durchaus kritisch zu sehen, da wir bei nahezu allen unserer Patienten in der Gruppe A (makroskopischer Barrettverdacht ohne histologische Bestätigung) regrediente Befunde gesehen haben. Die Frage bleibt offen, ob – wenn auch im günstigsten Fall einmalig - die Nachsorge solcher Patienten überhaupt medizinisch sinnvoll und/oder kosteneffektiv ist. Hinsichtlich der umgekehrten Konstellation (makroskopisch unauffälliger GEJ, jedoch histologischer Nachweis von Barrettmukosa) gibt es dahingegen eine klare Stellungnahme der Leitlinie. Es wird von routinemäßigen Biopsien bei makroskopisch unauffälliger Z-Linie abgeraten. In Kenntnis der bei uns erhobenen Daten ist dieses Vorgehen sicherlich sinnvoll, da auch bei den von uns nachverfolgten Patienten bei rein mikroskopischen Nachweis von Barrettmukosa kein Progress dokumentiert werden konnte, im Gegenteil, meist wurde die Diagnose in der Kontrolle verworfen.

Auch in Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Untersuchung konnten *Bhat et al.* und *Murrey et al.* in zwei großen irischen Populationsstudien anhand der Untersuchungsdaten von insgesamt mehr als 70.000 Personenjahren zeigen, dass ein signifikant erhöhtes Krebsrisiko ausschließlich besteht, wenn nicht nur makroskopisch/endoskopisch, sondern auch in Biopsien eine intestinale Metaplasie nachgewiesen wurde. (Bhat, et al. 2011), (Murray, et al. 2003).

Dies bestätigt noch einmal die Ergebnisse unserer Studie, nach denen auch in Deutschland für den *indeterminate* Barrett Ösophagus ein vernachlässigbar geringes Risiko einer Progression besteht. In welcher Form mit diesen Patienten zukünftig umgegangen wird ist derzeit noch unklar. Eine routinemäßige endoskopische Kontrolle ist jedoch sicherlich übertrieben und nicht indiziert.

Zudem heben unsere Ergebnisse noch einmal hervor, mit welchen enormen diagnostischen Schwierigkeiten der Kliniker/Endoskopiker bei der Untersuchung des *indeterminate* Barrett Ösophagus aktuell konfrontiert wird. Um die betroffenen Risikogruppen identifizieren zu können, braucht es sichere Parameter, durch welche die Diagnose des Barrett Ösophagus verlässlich gestellt werden kann. Dies scheint aber aktuell weder durch eine sorgfältige Histopathologie, noch durch die Endoskopie ausreichend realisierbar zu sein.

Auch zeigt sich damit, dass eine einzige Index Endoskopie mit einer geringen Anzahl von Biopsieproben wahrscheinlich nicht ausreicht, um einen Barrett Ösophagus sicher auszuschließen. Die Entwicklung von in klinischen und experimentellen Studien evaluierte Kriterien, sowie verlässlicher Untersuchungstechniken für die Diagnostik des Barrett Ösophagus werden in naher Zukunft von enormem wissenschaftlichen und klinischen Interesse sein.

Zusätzlich besteht Unklarheit durch eine fehlende einheitliche Nomenklatur: Für den in dieser Studie als *indeterminate* Barrett Ösophagus (Meining, et al. 2004) bezeichneten Barrett Ösophagus sind unter anderem auch die Begriffe *Mikroskopischer Barrett Ösophagus* (Leodolter, et al. 2008), *Goblet-Cell-Epithelium* (Bazerbachi, et al. 2013) und *Histologic Barrett Esophagus* (Leodolter, et al. 2012), in Gebrauch. Diese werden von einigen Gruppen synonym, von anderen in abweichender Definition genutzt, so dass häufig nicht klar ist, was der Begriff exakt impliziert. Auch erschwert es den Vergleich einzelner Studien, da bei jedem publizierten Ergebnis erneut nachvollzogen werden muss, welche Krankheitsentität mit diesem Begriff definiert wird.

Trotz aller diagnostischer und terminologischer Schwierigkeiten: Nach den hier vorliegenden Daten besteht für Patienten mit *indeterminate* Barrett Ösophagus ein vernachlässigbar geringes Progressionsrisiko, welches nach meinem Dafürhalten eine routinemäßige Kontrolle mittels Endoskopie nicht rechtfertigen würde.

Gründe für die in dieser Arbeit auftretenden Diskrepanzen zwischen Erstuntersuchung und Follow-Up können auf verschiedene Weise erklärt werden:

Wie schon erwähnt kommt es immer wieder zu sog. „sampling-errors“ (Boyce 2003) und es besteht zusätzlich eine nicht geringe intra- und interobserver Variabilität durch die Pathologen und Endoskopiker gleichermaßen (Kusano, et al. 1999), (Kim, et al. 1994).

Die histopathologischen Abnormalitäten erscheinen meist nur in einem kleinen Bereich der Metaplasie, was mit dem aktuellen diagnostischen Standard, der Endoskopie mit 4-Quadranten Biopsie nicht speziell detektiert werden

kann (Vakil, et al. 2006). Denn beim 4-Quadranten-Protokoll mit 1-2 cm Abständen werden >95% der Mukosa histologisch nicht erfasst. Somit kann es unter Umständen zu Fehlern in der Treffsicherheit kommen (Boyce 2003), so dass bis zu einem Drittel der high-grade-Dysplasien (HGD) beziehungsweise früher Karzinome in der Untersuchung nicht detektiert werden (Reid, et al. 2000) (Kara, et al. 2005). Dies führt zu inkonsistenten Ergebnissen sowohl in der Kurzzeit- wie auch der Langzeit- Überwachung der Patienten und könnte die hier vorliegenden Ergebnisse mit erklären (Reid, et al. 2000), (Sonwalkar, et al. 2010), (Meining, et al. 2004).

Auch haben vorherige Studien gezeigt, dass die akkurate Identifikation des Gastroesophagealen Übergangs (GEJ) für den Endoskopiker in sich schon eine Herausforderung darstellt. Nicht nur, weil dieser im westlichen und im asiatischen Raum unterschiedlich definiert wird (Amano, et al. 2006). Schon das Auffinden des hierzulande etablierten Referenzpunktes, des Gastroösophagealen Übergangs (GEJ) definiert als proximales Ende der Magenschleimhautfalten, kann sich als anspruchsvoll erweisen. Der GEJ ist anatomisch ein sehr dynamisches Gebiet und unterliegt durch seine Zwerchfellnähe fortwährenden Atemexkursionen. Schon kleinste Bewegungen während der Endoskopie können die Darstellung der Plicae gastricae und damit des Gastroösophagealen Übergangs verfälschen.

Zudem muss sicher gestellt sein, dass die jeweilige Biopsie oberhalb des Gastroösophagealen Übergangs (GEJ) und des Unteren Ösophagus Sphinkters (UÖS) entnommen wird, um nicht versehentlich die physiologische Intraepitheliale Metaplasie (IM) der Kardia zu biopsieren (Kim, et al. 1994). Bei den oft sehr kleinen Targetläsionen (mitunter <2mm) kann man mit einer Standardbiopsiezange welche bei zwei Branchen einen Durchmesser von 8mm hat, durchaus die Zielläsion verfehlen und gar Bereiche der Kardia statt dem GEJ biopsieren.

Zusätzlich wird noch immer diskutiert, welcher Referenzpunkt die besseren Ergebnisse liefert. Nach den Prag Kriterien ist das die proximalste Ausdehnung der Plicae gastricae, nach japanischen Daten die palisade vessels. Doch unabhängig davon ob man nun den japanischen Referenzpunkt nimmt oder

den GEJ nach Prag Kriterien; Die Studien zeigen eine geringe Übereinstimmung in den Ergebnissen (Amano, et al. 2006).

Für den Histopathologen ist es jedoch essentiell den Gastroesophagealen Übergang zu definieren, da es ihm sonst kaum möglich ist, die intraepitheliale Metaplasie der Kardia von der IM des Ösophagus zu unterscheiden (Kim, et al. 1994). Beide Gewebe teilen viele Charakteristika, so auch bestimmte Antigene und schon kleinste Bewegungen des Patienten während der Endoskopie können potentiell in falsch positiven Biopsien resultieren.

Einen weiteren möglichen Grund für die aufgetretenen Diskrepanzen stellt das Multi-Center Setting dar, mit verschiedenen Histopathologen und Endoskopiker. Dies führt sicherlich zu weniger konstanten Daten als dies bei einer Single-Center Studie der Fall wäre. Doch dafür erhöht dieses Setting die externe Validität der Daten und repräsentiert die reguläre ambulante Behandlung wie sie in der klinischen Praxis täglich vorkommt.

Des Weiteren könnte man argumentieren, dass die Langzeit-Einnahme von säureblockierenden Medikamenten, wie z.B. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) das Risiko einer neoplastischen Progression reduziert haben könnte oder zu einer Regression des BE geführt hätte. Einige Studien deuten darauf hin, dass die Reduktion von intraösophagealer Säure durch refluiierenden Mageninhalt die zelluläre Proliferation verringert und das Neoplasie Risiko senkt (Nguyen, et al. 2010). Die Regression des BE könnte also teilweise assoziiert sein mit der Verwendung von PPI. Zwischen Patienten die PPI einnahmen und denen die darauf verzichteten gab es jedoch im Follow-up keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos für einen Barrett Ösophagus, sodass der Einfluss der PPI Einnahme nicht abschließend geklärt werden kann.

Zudem zeigte schon die nach der Rekrutierungsphase 1998/1999 erfolgte einmalige Interimsuntersuchung der Patienten 2001/2002, dass die Konsistenz der Ergebnisse in der Nachverfolgung stark variiert:

Mindestens 18 Monate nach der Rekrutierung wurden die Patienten in einem Zeitraum von 24 Monaten nachuntersucht. Hierbei betrug die durchschnittliche Zeit bis zur Nachuntersuchung 30.54 Monate (SD +/- 6.14 Monate).

Die Diagnose eines Barrett Ösophagus konnte in 70% der Fälle auch im Follow-Up bestätigt werden (Gruppe C).

In Gruppe A (endoskopisch positiver *indeterminate* BE) wiesen nur 46% das gleiche Ergebnis auf wie in der Index Untersuchung. 11% zeigten eine Progression zum Vollbild eines Barrett Ösophagus und 43% zeigten weder einen endoskopischen, noch histologischen Nachweis eines Barrett Ösophagus mehr.

In der Gruppe B (histologisch positiver *indeterminate* BE) zeigten sogar nur 26% der Patienten das gleiche Ergebnis. 17% der Patienten zeigten eine Progression zum Barrett Ösophagus, 11% hatten einen Switch vollzogen, zeigten nun negative Histologie und statt dessen eine positive Endoskopie. 46% der Patienten zeigten keinen Nachweis für einen Barrett Ösophagus mehr.

Demnach war die Reproduzierbarkeit und Beständigkeit der Daten zwischen der Index Untersuchung und der ersten Nachverfolgung schon vergleichsweise schwierig, trotz erfahrener Endoskopiker und Pathologen.

Im Ganzen zeigten nur 36% der Patienten die gleichen Ergebnisse. Und auf der anderen Seite waren 44% der ursprünglich endoskopisch oder histologisch nachgewiesenen BE Patienten ohne Nachweis eines Barrett Ösophagus.

Unsere aktuellen Ergebnisse stehen damit in Einklang und deckt sich mit den Ergebnissen einer Metaanalyse von 51 Studien, nach denen BE am ehesten eine benigne Erkrankung im Langzeitverlauf darstellt (Sikkema, et al. 2010). Zudem verdeutlicht es einmal mehr die Notwendigkeit der Anwendung geeigneter alternativer diagnostischer Parameter.

Die Patienten wurden nach zu dem damaligen Zeitpunkt gültigen Kriterien der Barrett Diagnostik ausgewählt und untersucht (Sampliner 2002) Die Endoskopie wurde nach Seattle Protokoll mit 4 Quadranten-Biopsie durchgeführt, die ÖGD erfolgte durch einen erfahrenen Endoskopiker mit jeweils mehr als 3000 durchgeführten ÖGDs und auch die Biopsien wurden von Pathologen untersucht, welche umfangreiche Erfahrung in der Beurteilung gastroenterologischer Proben vorwiesen und zusätzlich wurde jede Biopsie einem Referenzpathologen (Pathologisches Institut Bayreuth) vorgelegt (Meining, et al. 2004). Dies sind demnach die gleichen Kriterien, nach denen auch heute die Barrett Diagnostik durchgeführt wird (Sharma, et al. 2012).

Unsere Studie zeigt, dass die exakte und reproduzierbare Diagnose des Barrett Ösophagus in größtem Maße abhängig ist von der Entwicklung verlässlicherer Untersuchungstechniken. Unsere Ergebnisse aber sind eindeutig.

Eine Limitation unserer Studie ist das Fehlen eines Referenzpathologen bei der aktuellen histologischen Auswertung der Ergebnisse. Entsprechend der Leitlinie wird bei Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie in jedem Fall die Zweitbeurteilung durch einen in der Barrett-Diagnostik erfahrenen Pathologen gefordert (Koop, et al. 2014), da die sichere Diagnose einer solchen intraepithelialen Neoplasie schwierig ist und besonderer Expertise bedarf (Curvers, et al. 2010). Die heterogene histopathologische Befundung in verschiedenen Instituten ist ein Schwachpunkt der Studie, da wie oben detailliert angeführt die histologische Diagnose einer intraepithelialen Barrett Neoplasie alles andere als trivial ist. Doch solche intraepithelialen Neoplasien traten in unserer Follow-up Studie letztlich gar nicht auf.

In der vorliegenden Studie konnten zudem Follow-up Daten bei nur 149 von 209 Patienten analysiert werden, was einem Prozentsatz von 71% der Patienten entspricht. Bei einer eher seltenen Erkrankung wie dem Adenokarzinom der Speiseröhre wird die Drop-Out-Rate wesentlich bestimmt durch den langen Untersuchungszeitraum. Doch bedenkt man, dass kaum Langzeit Follow-up Studien zu diesem Thema existieren, ist eine Nachverfolgungszeit von 9.4 Jahren (SD +/- 2.4 Jahre), sowie ein Follow-Up von mehr als 70% der Patienten, verglichen mit Studien mit einem ähnlichen Design, ein beachtlich gutes Ergebnis. Einzig die Gesamtanzahl der Patienten ist als gering einzustufen, um hier generelle und/oder epidemiologische Schlüsse zu ziehen. Hier wird es Untersuchungen mit größeren Kohorten geben müssen.

Als weitere Limitation waren die initialen Patientenrohdaten begrenzt. Es gibt keine Informationen über das Ausmaß der Barrettmetaplasie beim Einzelnen zu Beginn der Studie oder darüber, wie viele verdächtige Läsionen bei den Patienten jeweils vorlagen. Durch die sehr variablen Zeitintervalle oder die nicht vorgenommenen endoskopischen Zwischen-Untersuchungen wurden diese Daten nicht analysiert. So ist es nicht möglich zu ermitteln, zu welchem Zeitpunkt die Regressionen auftraten.

Sicher kann man sich auch die Frage stellen, ob nicht unter den Patienten, welche nicht kontaktiert werden konnten, einige waren, die durch ein Adenokarzinom der Speiseröhre verstarben. Dazu ist zu sagen, dass bei erfolgreicher Kontaktaufnahme mit Angehörigen oder Hausärzten verstorbener Patienten laut deren Aussage von den verstorbenen Patienten keiner an einem Tumorleiden der Speiseröhre verstarb. Dies korreliert mit den Ergebnissen mehrerer Studien, nach denen der Großteil der von Barrett Ösophagus betroffenen Patienten an anderen Erkrankungen verstirbt, nicht am Adenokarzinom des Ösophagus (Schouten, et al. 2011), (Anderson, et al. 2003). Laut einer systematischen Review von Sikkema et al. von 2010 liegt dieser Anteil sogar bei rund 93% (Sikkema, et al. 2010). Darüber hinaus lag bei den 149 kontaktierten und nachverfolgten Patienten nicht in einem einzigen Fall überhaupt eine intraepitheliale Neoplasie oder ein bekanntes Adenokarzinom des Ösophagus (EAC) vor.

In Kohortenstudien mit der Fragestellung nach Risiko oder Prognose können Fehler, gleich ob Zufallsfehler oder systematische Fehler, das Ergebnis einer Studie verfälschen. Zufallsfehler werden kleiner, je größer die untersuchte Stichprobe ist, sie können also zu einem gewissen Grad beeinflusst werden.

Systematische Fehler wie beispielsweise ein Selektionsbias lassen sich durch Stichprobengröße nicht verändern. Selektionseinflüsse sind zwar in allen Studientypen unvermeidbar, da die ethischen Grundsätze ein informatives Einverständnis vorschreiben, sich also auch jeder Patient gegen die Teilnahme an einer Studie entscheiden kann.

Ein größerer Selektionsbias liegt jedoch schon aufgrund des Studiendesigns in unserer Studie nicht vor, da die Studie bereits initial als prospektive und multizentrische Kohortenstudie angelegt war. Die Auswahl der Patienten führte hier nicht zu einer wesentlichen Verzerrung, da das zu erwartende Ergebnis bei Studieneinschluss ja noch nicht eingetreten war.

Als prospektive Kohortenstudie sind unsere Daten jedoch anfällig für Bias durch Lost to Follow-up, umso mehr, als dass unsere Kohorte über einen Zeitraum von fast 10 Jahren nachverfolgt wurde. Dieser Bias spiegelt Unterschiede in der Vollständigkeit des Follow-Up zwischen zwei beobachteten Kohorten wider. Kommt es zu einem zufälligen Verlust von Probanden aus beiden Kohorten gleichermaßen, so ist nicht mit einem Bias durch Lost to

Follow-up zu rechnen. Es verringert sich dadurch nur die Stichprobengröße und dies führt zu breiteren Konfidenzintervallen.

In unserer Studie war das Follow-Up in beiden Kohorten ähnlich, sodass auf einem Signifikanzniveau von 95% CI nicht davon auszugehen ist, dass sich bei geringerem Lost-to Follow-up ein divergierendes Ergebnis gezeigt hätte.

Methoden, um eine geringere Rate an Lost-to Follow-Up zu erzielen sollten in jeder Follow-up Studie in Betracht gezogen werden. Dies sind beispielsweise mehrfache Wiedervorstellung der Patienten in festen Zeitintervallen oder regelmäßige Telefoninterviews, fortlaufende Information der Patienten über den Stand der Studie und möglichst nur wenig zeitintensive Fragebögen. Dies wurde in unserer Studie nicht in das Studienprotokoll inkludiert und wäre ein wichtiger Bestandteil zukünftiger Studien. Trotzdem konnte über den Verlauf von fast 10 Jahren ein Follow-up von mehr als 70% erreicht werden.

Die klinische Herangehensweise bei Patienten mit *indeterminate* BE reflektiert sehr treffend die Probleme der täglichen Klinikroutine und ist noch immer nicht definitiv geklärt. Studien haben gezeigt, dass die Einhaltung des empfohlenen Seattle Protokolls bei der Endoskopie häufig nicht erfolgt. Die Auswertung von 10.958 Fällen einer endoskopischen Datenbank zeigte, dass 50% der niedergelassenen Endoskopiker in den Vereinigten Staaten die empfohlenen Richtlinien des Seattle Protokolls nicht praktizieren (Abrams, et al. 2009). Ähnliche Ergebnisse wurden aus den Niederlanden berichtet (Curvers, et al. 2008). In beiden Studien sank zudem die Adhärenz an das Protokoll mit zunehmender Länge der Barrett Segmente; Umso besorgniserregender, da das Progressionsrisiko, wie oben erwähnt, mit zunehmender Segmentlänge steigt (Anaparthi, et al. 2013). Da die Patienten unserer Studie nicht regelhaft in einem Zentrum endoskopierte wurden, sondern meist bei niedergelassenen Gastroenterologen, ist eine Aussage zur Qualität der Endoskopie nur schwer objektivierbar.

Es gilt also weiterhin, die neuen Imaging Techniken zur in-vivo Diagnostik des Barrett Ösophagus zu verbessern, dessen Untersuchungsstandard, die Endoskopie mit 4-Quadranten-Biopsie nach Seattle Protokoll, nach wie vor einer hohen Inter- und Intraobservervariabilität unterliegt.

Weder für die Chromoendoskopie, noch für das Narrow Band Imaging konnte bisher ein Nachweis der definitiven Überlegenheit gegenüber der einfachen Weißlicht Endoskopie gezeigt werden oder die Techniken sind noch nicht so weit ausgereift als dass sie die Diagnostik des BE signifikant verbessern würden im Vergleich zur Standard-Endoskopie mit Biopsie (Lim, et al. 2006). In geübter Hand ist jedoch die Weißlichtendoskopie in Kombination mit NBI der Weißlichtendoskopie überlegen (Sharma, et al. 2011). Nicht zuletzt deshalb wird in internationalen Richtlinien die Surveillance-Endoskopie in geeigneten Zentren gefordert, spätestens jedoch zu dem Zeitpunkt sich entwickelnder Neoplasien.

Auch das Autofluoreszenz Imaging ist wegen seiner schlechten Spezifität kaum im klinischen Setting zur Anwendung gekommen und die Konfokale Laser Endomikroskopie hat zwar in einigen Studien eine gute Spezifität und Sensitivität bewiesen und auch die erreichte Auflösung ist hoch (Bajbouj, et al. 2010). Allerdings konnte auch hier bisher kein Vorteil gegenüber der konventionellen Endoskopie gezeigt werden, was die hohen Kosten des Verfahrens derzeit nicht rechtfertigen kann. Koop et al. sprechen sich daher auch in der aktuellen S2k-Leitlinie nur für eine zusätzliche Anwendung von Chromoendoskopie oder digitaler optischer Verfahren aus, da die Ergebnisse zum Teil nach wie vor widersprüchlich sind (Koop, et al. 2014). Das Optical Frequency Domain Imaging als Weiterentwicklung des OCT und die Spektroskopie, neuere Verfahren zur in-vivo Beurteilung des Barrett Ösophagus auf zellulärer Ebene, könnten zukünftig die optische Diagnostik verbessern im Rahmen eines multimodalen Ansatzes, der es dem Untersucher in Echtzeit ermöglichen würde, das individuelle Risiko seines Patienten zuverlässiger zu quantifizieren (Georgakoudi, et al. 2001).

Angesichts der häufig schlechten Einhaltung des Biopsie Protokolls sowie auch den beschriebenen Schwierigkeiten bei der korrekten Identifikation der neoplastischen Areale, ist neben der Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren auch das Verständnis der Pathogenese für die erfolgreiche Behandlung des Barrett Ösophagus essentiell. Molekulare Marker könnten nicht nur die Diagnostik sondern auch die Screeningverfahren in Zukunft entscheidend verändern und die Einschätzung des individuellen Risikos vereinfachen. Es existieren bereits einige Studien mit interessanten Ergebnissen (Jin,

et al. 2009), (Prasad, et al. 2010).

Eine dieser Veränderungen, deren Vorliegen bei BE durch Studien belegt ist (Castillo, et al. 2012), (Hu, et al. 2007), (Morrow, et al. 2009), ist die Hoch-Regulation des Hox-Gens Cdx2. Im Rahmen des Refluxes und der damit einher gehenden Inflammation kommt es zur Expression von NFkB (Morris, et al. 2001). NFkB wiederum reguliert das Homöobox Gen Cdx2. Dies ist ein Gen, das die frühe Embryogenese steuert, dessen Aktivität jedoch eigentlich im adulten Organismus sehr gering ist (Bhardwaj, et al. 2012) (Phillips, et al. 2003).

Hier konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass es bei genveränderten adulten Mäusen **mit** Cdx2 Expression konsekutiv zur Entwicklung von Barrett-artigem Zylinderepithel kommt (Kong, et al. 2011).

Eda et al. konnten 2003 erstmals zeigen, dass sich Cdx2 auch bei Patienten mit Barrett Ösophagus (BE) nachweisen lässt (Eda, et al. 2003) und *Phillips et al.* waren die ersten, die bei ihren untersuchten Barrett Ösophagus Patienten in 100% der entnommenen Biopsien Cdx2 Expression nachweisen konnten, unabhängig davon ob beim Barrett Ösophagus ohne Dysplasie, mit Dysplasie oder BE assoziiertem Adenokarzinom der Speiseröhre (EAC) (Phillips, et al. 2003).

Mittlerweile könnte auch der Grund für die pathologische Expression von Cdx2 beim Barrett Ösophagus gefunden sein. Scheinbar induziert gallensäurehaltiger Reflux die Up-Regulation von Cdx2 (Debruyne, et al. 2006), (Hu, et al. 2007), (Kazumori, et al. 2006).

Da die Genese des Barrett Ösophagus jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach als multifaktoriell einzustufen ist (Buttar and Wang 2004), (Pondugula, et al. 2007), existieren noch viele weitere Ansätze, die Pathogenese des Barrett Ösophagus zu verstehen.

Untersuchungen zur DNA-Methylierung zeigten Genom-weite Hypomethylierung bei Barrett Ösophagus an verschiedensten Gen-Loci (Agarwal, et al. 2012). Es kommt zur vermehrten Expression von COX-2 mRNA im von Gastroösophagealer Reflux Erkrankung (GERD) betroffenen Epithel des distalen Ösophagus (Lurje, et al. 2007).

Des Weiteren gibt es Untersuchungen zur Auswirkung der Mikrobiom-Veränderung bei Barrett Ösophagus (Yang, et al. 2012) und die Rolle der Chromosomen-Instabilität wird untersucht (Su, et al. 2012), (Li, et al. 2008).

Auch gibt es eine wachsende Anzahl an untersuchten molekularen Alterationen beispielsweise in Tumorsuppressorgenen wie p16 oder TP53 (Hardie, et al. 2005), oder das An- und Abschalten ganzer Gen-Abschnitte mittels veränderter Methylierung und einige weitere Ansätze, die zur Zeit intensiver Forschung unterliegen.

All dies zeigt jedoch, dass die Entwicklung des Adenokarzinoms bei Barrett Ösophagus einer großen genetischen Heterogenität unterliegt und die Signifikanz einzelner genetischer Alterationen ist dazu noch immer unklar.

Zudem deuten neue Studien daraufhin, dass die Becherzelle als histologischer Marker für Entartung in den Hintergrund tritt. Bisher galt die Becherzelle als Ursprungszelle der malignen Entartung. Hierauf beruhen die Definition und Diagnostik des BE als Vorläufer des EAC (Koop, et al. 2014). Neuere Studien könnten diese geltende Definition jedoch hinterfragen:

In einer histologischen Auswertung von 141 Frühkarzinomen des distalen Ösophagus, von denen 80,1% nicht nur endoskopisch, sondern auch histologisch eindeutig als Adenokarzinome ösophagealen Ursprungs definiert wurden, zeigten über 70% eine Lagebeziehung eher zu typischer Kardial- oder Fundusschleimhaut als zu intestinalisiertem Epithel. In über der Hälfte der Fälle konnte gar keine IM in der Region nachgewiesen werden (Takubo, et al. 2009). Auch konnte gezeigt werden, dass wenige Becherzellen mit einem hohen Risiko, viele Becherzellen aber mit einer guten Prognose einher gehen, die Korrelation zwischen Becherzellen und Progressionsrisiko also invers ist (Amitabh, et al. 2007). In einer neuen Studien wurde nachgewiesen, dass Becherzellen als ausdifferenzierte Zellen selten an das AEG grenzen und dass das Adenokarzinom auch aus metaplastischem Epithel ohne Becherzellen hervorgehen kann (Lavery, et al. 2015).

Quante et al. konnten sogar noch einen Schritt weiter gehen und im Mausmodell zeigen, dass nicht die Becherzelle der Ursprung der Karzinogenese ist, sondern dass die Tumoren ihren Ursprung in Stammzellen der Kardial haben und aus dem Zylinderepithel selber hervorgehen können (Quante, et al. 2012a). Dies bedeutet einen radikalen Paradigmenwechsel in der Definiti-

on und Beurteilung dieser Erkrankung. Die steigende Inzidenz von EA in den letzten Jahren hat deutlich die Notwendigkeit für ein detaillierteres Verständnis der beteiligten molekularen Mechanismen und der Entwicklung von Modellen zur sicheren Risikostratifizierung gezeigt.

Die zukünftig wichtigste Herausforderung ist demnach die Identifizierung von Biomarkern, welche in der Lage sind, die Diagnose zu vereinfachen und das Malignitätspotential einzelner Individuen vorherzusagen, um die Prämisse der Kosteneffektivität und Patientensicherheit zu gewährleisten. Und das Mausmodell liefert bereits eine Anzahl an möglichen Biomarkern, welche schon an kleinen retrospektiven Kohorten getestet wurden.

Zur Bewertung solcher fraglicher Biomarker und damit auch möglicher verbesserter Diagnose- und Therapieansätze werden zukünftig jedoch große Multicenter-Studien benötigt, um umfassende Schlußfolgerungen ziehen zu können. Dies wird ein bisher selten erreichtes Maß an internationaler Zusammenarbeit erfordern. Dass diese immense logistische Herausforderung großangelegter internationaler Populationsstudien jedoch zu bewältigen ist, haben Pan et al. 2015 gezeigt. Es wurden 347 811 Bewohner eines chinesischen countys (> 980 Dörfer) über 3 Jahre zwischen 25–54 Jahren identifiziert und zur Teilnahme an einer Studie eingeladen. Mehr als 184 700 Patienten wurden in die Interventionsstudie erfolgreich eingeschlossen.

Auch in Deutschland werden Studien zur Evaluation möglicher Biomarker durchgeführt. Unter Federführung des Universitätsklinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München wird aktuell in der BarrettNET-Studie anhand eines standardisierten Biopsieprotokolls und neuartiger PAXgene® Tissue Gewebefixierung ein Biomarker Panel getestet. Die Patienten werden über mindestens 10 Jahre verfolgt und die Entwicklung der Erkrankung in Korrelation mit dem getesteten Biomarker Panel nachvollzogen.

Solche objektiv messbare Biomarker werden die Therapie-Möglichkeiten und die Prävention in Zukunft wesentlich verändern. Die Diagnose könnte frühzeitig gestellt werden, das prädiktive Risiko einer Progression determiniert und Staging und Prognose eines Tumors definiert werden, um unter Wahrung gesellschaftlich akzeptabler Kosten-Nutzen-Profile jeden Patienten der individuell bestmögliche Therapie zuführen zu können.

6 Zusammenfassung

Der Barrett Ösophagus (BE) gilt heute als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung des Adenokarzinoms des distalen Ösophagus (EAC).

Die Inzidenz des EAC hat sich in den letzten 30 Jahren mit einer jährlichen Steigerung von 8% bis zum Jahr 2002 vervierfacht und ist damit der solide Tumor mit den größten Zuwachsraten in der westlichen Welt. Zusätzlich zu der steigenden Inzidenz hat das ösophageale Adenokarzinom nach wie vor eine sehr ungünstige Prognose und so sind die Identifikation von Risikopatienten und die frühzeitige Behandlung des BE als Präkanzerose obligatorisch.

Zusätzlich zur Entwicklung des Adenokarzinoms aus dem klassischen Barrett Ösophagus gibt es allerdings auch Hinweise auf Fälle von EAC, die sich aus einem *indeterminate* Barrett Ösophagus heraus entwickeln. Das primäre Ziel dieser Arbeit war es daher, das neoplastische Potential des *indeterminate* Barrett Ösophagus im Langzeitverlauf zu evaluieren, sowie die Reproduzierbarkeit von *indeterminate* BE in Follow-Up Untersuchungen, da es hierzu bisher keine Daten mit einem adäquaten Langzeit-Follow-up gibt.

Als *indeterminate* Barrett Ösophagus gilt dabei ein BE der - entgegen der aktuellen Guidelines die eine sowohl histologische wie auch endoskopische Diagnose fordern, jeweils ausschließlich endoskopisch **oder** histopathologisch festgestellt wurde.

Alle im Rahmen einer 2004 publizierten Multicenter Studie eingeschlossenen Patienten (mit refluxassoziierten Beschwerden und einer Endoskopie und Biopsie des GEJ) mit *indeterminate* Barrett Ösophagus wurden identifiziert und kontaktiert. Von den ursprünglich 929 Patienten zwischen 18 und 80 Jahren wurde diejenigen nachverfolgt, die bei der Anfangsuntersuchung zwischen 1999 und 2000 einen *indeterminate* BE vorgewiesen hatten.

Mittels Fragebogen und neuester endoskopischer und histopathologischer Befunde wurde analysiert, bei welchen Patienten die ursprüngliche Diagnose noch nachweisbar war und wo Progression zur Neoplasie stattgefunden hatte. Die Nachverfolgungszeit betrug dabei 9.4 Jahren (SD +/- 2.4 Jahre)

Insgesamt konnte bei 71% der Patienten ein Follow Up erfolgen. Hierbei fand sich bei keinem einzigen Patienten eine neoplastische Entartung des Barrettösophagus.

145/149 Patienten (97%) zeigten sich sogar ohne jeglichen Nachweis einer erneut nachweisbaren Barrett Metaplasie.

Im Patienten-Kollektiv mit ursprünglich endoskopischer Diagnose konnte diese bei 2 Patienten bestätigt werden, bei 1 Patienten war die Endoskopie negativ, dafür wurde stattdessen ein histologischer *indeterminate* Barrett Ösophagus nach gewiesen. Beim Patienten-Kollektiv mit ehemals histologischer Diagnose konnte diese bei 1 Patienten bestätigt werden.

Es ist zusammenfassend festzustellen, dass die Reproduzierbarkeit eines *indeterminate* Barrett Ösophagus im Langzeitverlauf sehr gering war, ganz gleich ob initial histologisch oder endoskopisch diagnostiziert. Es konnte keine Beständigkeit oder Nachhaltigkeit in den Ergebnissen nachgewiesen werden, weder in der endoskopischen, noch in der histologischen Gruppe. Nur 2 Patienten je Gruppe hatten überhaupt noch einen nachweisbaren endoskopischen oder histologischen *indeterminate* Barrett Ösophagus.

Des Weiteren scheint das Risiko einer neoplastischen Progression vom *indeterminate* Barrett Ösophagus zum Adenokarzinom in der untersuchten Studiengruppe vernachlässigbar gering. Bei keinem der 149 nachverfolgten Patienten konnte eine EAC oder eine intraepitheliale Neoplasie nachgewiesen werden.

Regelmäßige endoskopische Untersuchungen von Patienten mit *indeterminate* Barrett Ösophagus könnten zu einer erheblichen psychischen Bürde für die betroffenen Patienten werden und sind im Hinblick auf die Ergebnisse dieser Studie kaum zu rechtfertigen. Des Weiteren sind die dadurch entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem durch unnötige Bindung finanzieller und personeller Ressourcen beträchtlich. Den Ergebnissen dieser Studie nach sind endoskopische Überwachungsprogramme für Patienten mit *indeterminate* BE nicht flächendeckend zu empfehlen.

Eidesstattliche Versicherung

Name: Bobardt

Vorname: Johanna Sophie

Matrikel-Nr.:
3614570

Studiengang: Medizin

Hiermit versichere ich, Johanna Sophie Bobardt, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Langzeitverlauf von Patienten mit *indeterminate* Barrett Ösophagus“ selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen der Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinne nach anderen Werken entnommen wurden, sind in jedem Fall unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht. Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht oder in anderer Form als Prüfungsleistung vorgelegt worden.

Ich habe die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und prüfungsrechtlichen Folgen (§ 26 Abs. 2 Bachelor-SPO bzw. § 19 Abs. 2 Master-SPO der Hochschule der Medien Stuttgart) sowie die strafrechtlichen Folgen (siehe unten) einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung zur Kenntnis genommen.

Auszug aus dem Strafgesetzbuch (StGB)

§ 156 StGB Falsche Versicherung an Eides Statt

Wer von einer zur Abnahme einer Versicherung an Eides Statt zuständigen Behörde eine solche Versicherung falsch abgibt oder unter Berufung auf eine solche Versicherung falsch aussagt, wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

Ort, Datum

Unterschrift

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prag C&M Kriterien aus Sharma et al. 2006. Klassifiziert als C2M5 mit C =	7
Abbildung 2: Mögliche Ursprünge der Karzinogenese (Quante et al.)	9
Abbildung 3: postulierter Ursprung der Karzinogenese (Quante et al.)	10
Abbildung 4: Metaplasie-Neoplasie-Adenokarzinom-Sequenz (Quante et al.).....	11
Abbildung 5: Barrett Metaplasie mit Zylinderepithel und Becherzellen (Pfeil) (Vieth et al.).....	12
Abbildung 6: LGIEN mit Becherzellen, 1-3 Zellkernreihen, hyperchromatischen Zellkernen, (Pfeil), (Vieth et al.).....	12
Abbildung 7: HGIEN mit unregelmäßigen Tubuli und prominenten Zellatypien (Pfeil), (Vieth et al.)	13
Abbildung 8: mit abnormaler Zellarchitektur, irregulären Nuclei (Pfeil), (Vieth et al.)	13
Abbildung 9: Mortalität und Inzidenz des EAC. Daten des National Cancer Institute's Surveillance (1975-2001), aus (Pohl and Welch 2005)	15
Abbildung 10: C1M2 Barrett Ösophagus (Pfeil),.....	17
Abbildung 11: NBI-Zoom und sichtbare geringgradige neoplastische Veränderungen (Pfeil).....	18
Abbildung 12: NBI-Zoom und HGIEN (Pfeil).....	18
Abbildung 13: mit NBI-Zoom und pT1a Barrett Karzinom (Pfeil)	19
Abbildung 14: Prozess der Patientenrekrutierung.....	23
Abbildung 15: Patienten im Follow-Up	24
Abbildung 16: Fragebogen der Patienten.....	25
Abbildung 17: Studiendesign.....	27
Abbildung 18: Follow-Up Gruppe A	30
Abbildung 19: Follow-Up Gruppe B.....	32
Abbildung 20: 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) Follow-Up insgesamt	35
Abbildung 21: 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) Neoplasie	35
Abbildung 22: 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) Metaplasie	36
Abbildung 23: 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) Reflux Symptome.....	36
Abbildung 24: 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) PPI Einnahme	37
Abbildung 25: 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) Geschlecht.....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: In Studien untersuchte Risikofaktoren	16
Tabelle 2: Lost to Follow-Up	28
Tabelle 3: Follow-Up insgesamt.....	29
Tabelle 4: Ergebnisse Follow-Up Gruppe A	31
Tabelle 5: Follow-Up Gruppe B	32
Tabelle 6: Assoziation der Todesursache mit Barrett Ösophagus	33
Tabelle 7: Patienten-Profil.....	34

Abkürzungsverzeichnis

ACA	American Gastroenterological Association
BE	Barrett Ösophagus
EAC	Esophageal Adenocarcinoma
EMR	Endoskopische Mukosa Resektion
GERD	Gastroösophageale Reflux Krankheit
GEJ	Gastroösophagealer Übergang
IM	Intestinale Metaplasie
HGD	High-Grade Dysplasie
HG-IN	High-Grade Intestinale Neoplasie
IN	Intestinale Neoplasie
LGD	Low-Grade Dysplasie
LG-IN	Low-Grade Intestinale Neoplasie
LSBE	Long-Segment Barrett Ösophagus
MUSE	Metaplasie-Ulkus-Strikturerosion-Klassifikation
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PPI	Protonen-Pumpen-Inhibitoren
SSBE	Short-Segment Barrett Ösophagus

Literaturverzeichnis

Abrams JA, Kapel RC, Lindberg GM, Saboorian MH, Genta RM, Neugut AI, Lightdale CJ 2009. Adherence to biopsy guidelines for Barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: 736-742; quiz 710. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.027

Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, Vaezi MF 2004. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol* 99: 2098-2106. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40170.x

Agarwal A, Polineni R, Hussein Z, Vigoda I, Bhagat TD, Bhattacharyya S, Maitra A, Verma A 2012. Role of epigenetic alterations in the pathogenesis of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 5: 382-396.

Amano Y, Ishimura N, Furuta K, Takahashi Y, Chinuki D, Mishima Y, Moriyama I, Fukuhara H, Ishihara S, Adachi K, Kinoshita Y 2006. Which landmark results in a more consistent diagnosis of Barrett's esophagus, the gastric folds or the palisade vessels? *Gastrointest Endosc* 64: 206-211. doi: 10.1016/j.gie.2006.04.029

Amitabh S, Jason LH, Xiaohong L, Patricia LB, Carissa AS, David SC, Kamran A, Carlo CM, Brian JR, Robert DO 2007. Extent of low-grade dysplasia is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 102: 483-493; quiz 694.

Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V, Alsop BR, Gupta N, Higbee AD, Wani SB, Singh M, Rastogi A, Bansal A, Cash BD, Young PE, Lieberman DA, Falk GW, Vargo JJ, Thota P, Sampliner RE, Sharma P 2013. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11: 1430-1436. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.007

Anderson LA, Murray LJ, Murphy SJ, Fitzpatrick DA, Johnston BT, Watson RG, McCarron P, Gavin AT 2003. Mortality in Barrett's oesophagus: results from a population based study. *Gut* 52: 1081-1084.

Bajbouj M, Vieth M, Rosch T, Miehlke S, Becker V, Anders M, Pohl H, Madisch A, Schuster T, Schmid RM, Meining A 2010. Probe-based confocal laser endomicroscopy compared with standard four-quadrant biopsy for evaluation of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 42: 435-440. doi: 10.1055/s-0029-1244194

Bani-Hani KE, Bani-Hani BK 2006. Pathogenesis of columnar-lined esophagus. *World J Gastroenterol* 12: 1521-1528.

Bansal A, Kahrilas PJ 2010. Treatment of GERD complications (Barrett's, peptic stricture) and extra-oesophageal syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24: 961-968. doi: 10.1016/j.bpg.2010.09.007

Bareiss D, Stabenow R, Muller R, Eisinger B, Stegmaier C, Daubler P, Zeitz M, Scherubl H 2002. [Current epidemiology of carcinoma of the esophagus and cardia in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 127: 1367-1374. doi: 10.1055/s-2002-32375

Bazerbachi F, Ustwani OA, Kermanshahi TR 2013. Non-goblet columnar epithelium in the distal esophagus: review of recent advances in understanding the origin and neoplastic potential. *Translational Gastrointestinal Cancer* 2: 152-156.

Bennett C, Vakil N, Bergman J, Harrison R, Odze R, Vieth M, Sanders S, Gay L, Pech O, Longcroft-Wheaton G, Romero Y, Inadomi J, Tack J, Corley DA, Manner H, Green S, Al Dulaimi D, Ali H, Allum B, Anderson M, Curtis H, Falk G, Fennerty MB, Fullarton G, Krishnadath K, Meltzer SJ, Armstrong D, Ganz R, Cengia G, Going JJ, Goldblum J, Gordon C, Grabsch H, Haigh C, Hongo M, Johnston D, Forbes-Young R, Kay E, Kaye P, Lerut T, Lovat LB, Lundell L, Mairs P, Shimoda T, Spechler S, Sontag S, Malfertheiner P, Murray I, Nanji M, Poller D, Ragnath K, Regula J, Cestari R, Shepherd N, Singh R, Stein HJ, Talley NJ, Galmiche JP, Tham TC, Watson P, Yerian L, Rugge M, Rice TW, Hart J, Gittens S, Hewin D, Hochberger J, Kahrilas P, Preston S, Sampliner R, Sharma P, Stuart R, Wang K, Waxman I, Abley C, Loft D, Penman I, Shaheen NJ, Chak A, Davies G, Dunn L, Falck-Ytter Y, DeCaestecker J, Bhandari P, Ell C, Griffin SM, Attwood S, Barr H, Allen J, Ferguson MK, Moayyedi P, Jankowski JA 2012. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology* 143: 336-346. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.032

Bhardwaj A, McGarrity TJ, Stairs DB, Mani H 2012. Barrett's Esophagus: Emerging Knowledge and Management Strategies. *Patholog Res Int* 2012: 814146. doi: 10.1155/2012/814146

Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Murray LJ 2011. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 103: 1049-1057. doi: 10.1093/jnci/djr203

Boyce HW 2003. Barrett esophagus: endoscopic findings and what to biopsy. *J Clin Gastroenterol* 36: S6-18; discussion S26-18.

Bremholm L, Funch-Jensen P, Eriksen J, Hendel L, Havelund T, Matzen P 2012. Barrett's esophagus. Diagnosis, follow-up and treatment. *Dan Med J* 59: C4499.

Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH, Jr. 1970. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 68: 209-216.

Buttar NS, Wang KK 2004. Mechanisms of disease: Carcinogenesis in Barrett's esophagus. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 1: 106-112. doi: 10.1038/ncpgasthep0057

Castillo D, Puig S, Iglesias M, Seoane A, de Bolos C, Munitiz V, Parrilla P, Comerma L, Poulson R, Krishnadath KK, Grande L, Pera M 2012. Activation of the BMP4 pathway and early expression of CDX2 characterize non-specialized columnar metaplasia in a human model of Barrett's esophagus. *J*

Gastrointest Surg 16: 227-237; discussion 237. doi: 10.1007/s11605-011-1758-5

Chaves P, Cardoso P, de Almeida JC, Pereira AD, Leitao CN, Soares J 1999. Non-goblet cell population of Barrett's esophagus: an immunohistochemical demonstration of intestinal differentiation. *Hum Pathol* 30: 1291-1295.

Crane SJ, Locke GR, 3rd, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Romero Y, Talley NJ 2008. Survival trends in patients with gastric and esophageal adenocarcinomas: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 83: 1087-1094. doi: 10.4065/83.10.1087

Curvers WL, Peters FP, Elzer B, Schaap AJ, Baak LC, van Oijen A, Mallant-Hent RM, Ten Kate F, Krishnadath KK, Bergman JJ 2008. Quality of Barrett's surveillance in The Netherlands: a standardized review of endoscopy and pathology reports. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20: 601-607. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f8295d

Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, Visser M, Elzer B, Baak LC, Bohmer C, Mallant-Hent RC, van Oijen A, Naber AH, Scholten P, Busch OR, Blaauwgeers HG, Meijer GA, Bergman JJ 2010. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 105: 1523-1530. doi: 10.1038/ajg.2010.171

Debruyne PR, Witek M, Gong L, Birbe R, Chervoneva I, Jin T, Domon-Cell C, Palazzo JP, Freund JN, Li P, Pitari GM, Schulz S, Waldman SA 2006. Bile acids induce ectopic expression of intestinal guanylyl cyclase C Through nuclear factor-kappaB and Cdx2 in human esophageal cells. *Gastroenterology* 130: 1191-1206. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.032

Downs-Kelly E, Mendelin JE, Bennett AE, Castilla E, Henricks WH, Schoenfield L, Skacel M, Yerian L, Rice TW, Rybicki LA, Bronner MP, Goldblum JR 2008. Poor Interobserver Agreement in the Distinction of High-Grade Dysplasia and Adenocarcinoma in Pretreatment Barrett's Esophagus Biopsies. *Am J Gastroenterol* 103: 2333-2340.

Eda A, Osawa H, Satoh K, Yanaka I, Kihira K, Ishino Y, Mutoh H, Sugano K 2003. Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa. *J Gastroenterol* 38: 14-22. doi: 10.1007/s005350300001

Endlicher E, Rummele P, Beer S, Knuchel R, Rath H, Schlottmann K, Grossmann J, Woenckhaus U, Scholmerich J, Messmann H 2005. Barrett's esophagus: a discrepancy between macroscopic and histological diagnosis. *Endoscopy* 37: 1131-1135. doi: 10.1055/s-2005-870409

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F 2013. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49: 1374-1403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027

Fitzgerald RC, di Pietro M, Raganath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyratzopoulos G, de Caestecker J 2014. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 63: 7-42. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305372

- Garud SS, Keilin S, Cai Q, Willingham FF 2010. Diagnosis and management of Barrett's esophagus for the endoscopist. *Therap Adv Gastroenterol* 3: 227-238. doi: 10.1177/1756283x10365439
- Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, Shepherd NA, Watson A 2008. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. *Scand J Gastroenterol* 43: 524-530. doi: 10.1080/00365520701879831
- Geboes K 2000. Barrett's esophagus: the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence: morphological aspects. *Acta Gastroenterol Belg* 63: 13-17.
- Georgakoudi I, Jacobson BC, Van Dam J, Backman V, Wallace MB, Muller MG, Zhang Q, Badizadegan K, Sun D, Thomas GA, Perelman LT, Feld MS 2001. Fluorescence, reflectance, and light-scattering spectroscopy for evaluating dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 120: 1620-1629.
- Hardie LJ, Darnton SJ, Wallis YL, Chauhan A, Hainaut P, Wild CP, Casson AG 2005. p16 expression in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: association with genetic and epigenetic alterations. *Cancer Lett* 217: 221-230. doi: 10.1016/j.canlet.2004.06.025
- Harrison R, Perry I, Haddadin W, McDonald S, Bryan R, Abrams K, Sampliner R, Talley NJ, Moayyedi P, Jankowski JA 2007. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am J Gastroenterol* 102: 1154-1161. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01230.x
- Hirst NG, Gordon LG, Whiteman DC, Watson DI, Barendregt JJ 2011. Is endoscopic surveillance for non-dysplastic Barrett's esophagus cost-effective? Review of economic evaluations. *J Gastroenterol Hepatol* 26: 247-254. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06506.x
- Holmes RS, Vaughan TL 2007. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 17: 2-9. doi: 10.1016/j.semradonc.2006.09.003
- Hu Y, Williams VA, Gellersen O, Jones C, Watson TJ, Peters JH 2007. The pathogenesis of Barrett's esophagus: secondary bile acids upregulate intestinal differentiation factor CDX2 expression in esophageal cells. *J Gastrointest Surg* 11: 827-834. doi: 10.1007/s11605-007-0174-3
- Hungin AP, Raghunath AS, Wiklund I 2005. Beyond heartburn: a systematic review of the extra-oesophageal spectrum of reflux-induced disease. *Fam Pract* 22: 591-603. doi: 10.1093/fampra/cmi061
- Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P 2011. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 365: 1375-1383. doi: 10.1056/NEJMoa1103042
- Issing WJ, Gross M, Tauber S 2001. [Manifestations of gastroesophageal reflux in the otorhinolaryngology tract]. *Laryngorhinootologie* 80: 464-469. doi: 10.1055/s-2001-16436
- Jankowski JA, Wright NA, Meltzer SJ, Triadafilopoulos G, Geboes K, Casson AG, Kerr D, Young LS 1999. Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am J Pathol* 154: 965-973. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65346-1

- Jin Z, Cheng Y, Gu W, Zheng Y, Sato F, Mori Y, Olaru AV, Paun BC, Yang J, Kan T, Ito T, Hamilton JP, Selaru FM, Agarwal R, David S, Abraham JM, Wolfsen HC, Wallace MB, Shaheen NJ, Washington K, Wang J, Canto MI, Bhattacharyya A, Nelson MA, Wagner PD, Romero Y, Wang KK, Feng Z, Sampliner RE, Meltzer SJ 2009. A multicenter, double-blinded validation study of methylation biomarkers for progression prediction in Barrett's esophagus. *Cancer Res* 69: 4112-4115. doi: 10.1158/0008-5472.can-09-0028
- Kara MA, Smits ME, Rosmolen WD, Bultje AC, Ten Kate FJ, Fockens P, Tytgat GN, Bergman JJ 2005. A randomized crossover study comparing light-induced fluorescence endoscopy with standard videoendoscopy for the detection of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 61: 671-678.
- Kastelein F, van Olphen S, Steyerberg EW, Sikkema M, Spaander MC, Looman CW, Kuipers EJ, Siersema PD, Bruno MJ, de Bekker-Grob EW, ProBar-study g 2015. Surveillance in patients with long-segment Barrett's oesophagus: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 64: 864-871. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307197
- Kazumori H, Ishihara S, Rumi MA, Kadowaki Y, Kinoshita Y 2006. Bile acids directly augment caudal related homeobox gene Cdx2 expression in oesophageal keratinocytes in Barrett's epithelium. *Gut* 55: 16-25. doi: 10.1136/gut.2005.066209
- Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroyd R 2007. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol* 42: 1271-1274. doi: 10.1080/00365520701420735
- Kerkhof M, van Dekken H, Steyerberg EW, Meijer GA, Mulder AH, de Bruine A, Driessen A, ten Kate FJ, Kusters JG, Kuipers EJ, Siersema PD 2007. Grading of dysplasia in Barrett's oesophagus: substantial interobserver variation between general and gastrointestinal pathologists. *Histopathology* 50: 920-927. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02706.x
- Kim SL, Waring JP, Spechler SJ, Sampliner RE, Doos WG, Krol WF, Williford WO 1994. Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Study Group. *Gastroenterology* 107: 945-949.
- Kong J, Crissey MA, Funakoshi S, Kreindler JL, Lynch JP 2011. Ectopic Cdx2 expression in murine esophagus models an intermediate stage in the emergence of Barrett's esophagus. *PLoS One* 6: e18280. doi: 10.1371/journal.pone.0018280
- Koop H, Fuchs KH, Labenz J, Lynen Jansen P, Messmann H, Miehke S, Schepp W, Wenzl TG 2014. [S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology: AWMF register no. 021-013]. *Z Gastroenterol* 52: 1299-1346. doi: 10.1055/s-0034-1385202
- Kroep S, Lansdorp-Vogelaar I, Rubenstein JH, de Koning HJ, Meester R, Inadomi JM, van Ballegooijen M 2015. An Accurate Cancer Incidence in Barrett's Esophagus: A Best Estimate Using Published Data and Modeling. *Gastroenterology* 149: 577-585 e574; quiz e514-575. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.045
- Kusano M, Ino K, Yamada T, Kawamura O, Toki M, Ohwada T, Kikuchi K, Shirota T, Kimura M, Miyazaki M, Nakamura K, Igarashi S, Tomizawa M, Tamura T, Sekiguchi T, Mori M 1999. Interobserver and intraobserver variation

in endoscopic assessment of GERD using the "Los Angeles" classification. *Gastrointest Endosc* 49: 700-704.

Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O 1999. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 340: 825-831. doi: 10.1056/NEJM199903183401101

Lavery DL, Martinez P, Gay LJ, Cereser B, Novelli MR, Rodriguez-Justo M, Meijer SL, Graham TA, McDonald SA, Wright NA, Jansen M 2015. Evolution of oesophageal adenocarcinoma from metaplastic columnar epithelium without goblet cells in Barrett's oesophagus. *Gut*. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310748

Leodolter A, Nocon M, Vieth M, Lind T, Jaspersen D, Höcker MR, Willich S, Stolte M, Malfertheiner P, Labenz J 2008. 579 Microscopic Barrett's Esophagus (MBE) - An Entity of Concern in the ProGERD Study. *Gastroenterology* 134: A-78-A-79. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(08\)60369-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(08)60369-8)

Leodolter A, Nocon M, Vieth M, Lind T, Jaspersen D, Richter K, Willich S, Stolte M, Malfertheiner P, Labenz J 2012. Progression of specialized intestinal metaplasia at the cardia to macroscopically evident Barrett's esophagus: an entity of concern in the ProGERD study. *Scand J Gastroenterol* 47: 1429-1435. doi: 10.3109/00365521.2012.733952

Li X, Galipeau PC, Sanchez CA, Blount PL, Maley CC, Arnaudo J, Peiffer DA, Pokholok D, Gunderson KL, Reid BJ 2008. Single nucleotide polymorphism-based genome-wide chromosome copy change, loss of heterozygosity, and aneuploidy in Barrett's esophagus neoplastic progression. *Cancer Prev Res (Phila)* 1: 413-423. doi: 10.1158/1940-6207.capr-08-0121

Lim CH, Rotimi O, Dexter SP, Axon AT 2006. Randomized crossover study that used methylene blue or random 4-quadrant biopsy for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 64: 195-199. doi: 10.1016/j.gie.2005.07.025

Liu W, Hahn H, Odze RD, Goyal RK 2009. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium. *Am J Gastroenterol* 104: 816-824. doi: 10.1038/ajg.2009.85

Lurje G, Vallbohmer D, Collet PH, Xi H, Baldus SE, Brabender J, Metzger R, Heitmann M, Neiss S, Drebber U, Holscher AH, Schneider PM 2007. COX-2 mRNA expression is significantly increased in acid-exposed compared to nonexposed squamous epithelium in gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 11: 1105-1111. doi: 10.1007/s11605-007-0210-3

Meining A, Ott R, Becker I, Hahn S, Muhlen J, Werner M, Hofler H, Classen M, Heldwein W, Rosch T 2004. The Munich Barrett follow up study: suspicion of Barrett's oesophagus based on either endoscopy or histology only--what is the clinical significance? *Gut* 53: 1402-1407. doi: 10.1136/gut.2003.036822

Modiano N, Gerson LB 2007. Barrett's esophagus: Incidence, etiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Ther Clin Risk Manag* 3: 1035-1145.

Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE 2001. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-

adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol* 96: 990-996. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03599.x

Morrow DJ, Avissar NE, Toia L, Redmond EM, Watson TJ, Jones C, Raymond DP, Litle V, Peters JH 2009. Pathogenesis of Barrett's esophagus: bile acids inhibit the Notch signaling pathway with induction of CDX2 gene expression in human esophageal cells. *Surgery* 146: 714-721; discussion 721-712. doi: 10.1016/j.surg.2009.06.050

Murray L, Watson P, Johnston B, Sloan J, Mainie IM, Gavin A 2003. Risk of adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: population based study. *BMJ* 327: 534-535. doi: 10.1136/bmj.327.7414.534

Nguyen DM, Richardson P, El-Serag HB 2010. Medications (NSAIDs, statins, proton pump inhibitors) and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 138: 2260-2266. doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.045

Oberg S, DeMeester TR, Peters JH, Hagen JA, Nigro JJ, DeMeester SR, Theisen J, Campos GM, Crookes PF 1999. The extent of Barrett's esophagus depends on the status of the lower esophageal sphincter and the degree of esophageal acid exposure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 572-580.

Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, Chandrasoma P, Hagen JA, Ireland AP, Ritter MP, Mason RJ, Crookes P, Bremner CG 1997. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 226: 522-530; discussion 530-522.

Ormsby AH, Kilgore SP, Goldblum JR, Richter JE, Rice TW, Gramlich TL 2000. The location and frequency of intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in 223 consecutive autopsies: implications for patient treatment and preventive strategies in Barrett's esophagus. *Mod Pathol* 13: 614-620. doi: 10.1038/modpathol.3880106

Pera M, Pera M 2002. Experimental Barrett's esophagus and the origin of intestinal metaplasia. *Chest Surg Clin N Am* 12: 25-37.

Phillips RW, Frierson HF, Jr., Moskaluk CA 2003. Cdx2 as a marker of epithelial intestinal differentiation in the esophagus. *Am J Surg Pathol* 27: 1442-1447.

Playford RJ 2006. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 55: 442. doi: 10.1136/gut.2005.083600

Pohl H, Welch HG 2005. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 97: 142-146. doi: 10.1093/jnci/dji024

Pondugula K, Wani S, Sharma P 2007. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in adults: long-term GERD or something else? *Curr Gastroenterol Rep* 9: 468-474.

Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK 2010. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *Am J Gastroenterol* 105: 1490-1502. doi: 10.1038/ajg.2010.2

- Quante M, Abrams JA, Lee Y, Wang TC 2012a. Barrett esophagus: what a mouse model can teach us about human disease. *Cell Cycle* 11: 4328-4338. doi: 10.4161/cc.22485
- Quante M, Bhagat G, Abrams JA, Marache F, Good P, Lee MD, Lee Y, Friedman R, Asfaha S, Dubeykovskaya Z, Mahmood U, Figueiredo JL, Kitajewski J, Shawber C, Lightdale CJ, Rustgi AK, Wang TC 2012b. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer Cell* 21: 36-51. doi: 10.1016/j.ccr.2011.12.004
- Reid BJ, Blount PL, Feng Z, Levine DS 2000. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 95: 3089-3096. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03182.x
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agreus L 2005. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 129: 1825-1831. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.053
- Rugge M, Zaninotto G, Parente P, Zanatta L, Cavallin F, Germana B, Macri E, Galliani E, Iuzzolino P, Ferrara F, Marin R, Nisi E, Iaderosa G, Deboni M, Bellumat A, Valiante F, Florea G, Della Libera D, Benini M, Bortesi L, Meggio A, Zorzi MG, Depretis G, Miori G, Morelli L, Cataudella G, d'Amore ES, Franceschetti I, Bozzola L, Paternello E, Antonini C, Di Mario F, Dal Bo N, Furlanetto A, Norberto L, Polese L, Iommarini S, Farinati F, Battaglia G, Diamantis G, Realdon S, Guido E, Mastropaolo G, Canova D, Guerini A, Franceschi M, Zirillo M 2012. Barrett's esophagus and adenocarcinoma risk: the experience of the North-Eastern Italian Registry (EBRA). *Ann Surg* 256: 788-794; discussion 794-785. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182737a7e
- Sampliner RE 2002. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 97: 1888-1895. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05910.x
- Sarosi G, Brown G, Jaiswal K, Feagins LA, Lee E, Crook TW, Souza RF, Zou YS, Shay JW, Spechler SJ 2008. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 21: 43-50. doi: 10.1111/j.1442-2050.2007.00744.x
- Schouten LJ, Steevens J, Huysentruyt CJ, Coffeng CE, Keulemans YC, van Leeuwen FE, Driessen AL, van den Brandt PA 2011. Total cancer incidence and overall mortality are not increased among patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9: 754-761. doi: 10.1016/j.cgh.2011.04.008
- Seery JP 2002. Stem cells of the oesophageal epithelium. *J Cell Sci* 115: 1783-1789.
- Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, Jankowski JA, Junghard O, Lundell L, Tytgat GN, Vieth M 2006. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 131: 1392-1399. doi: 10.1053/j.gastro.2006.08.032
- Sharma P, Hawes RH, Bansal A, Gupta N, Curvers W, Rastogi A, Singh M, Hall M, Mathur SC, Wani SB, Hoffman B, Gaddam S, Fockens P, Bergman JJ 2013. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging

targeted biopsies in Barrett's oesophagus: a prospective, international, randomised controlled trial. *Gut* 62: 15-21. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300962

Sharma P, Meining AR, Coron E, Lightdale CJ, Wolfsen HC, Bansal A, Bajbouj M, Galmiche JP, Abrams JA, Rastogi A, Gupta N, Michalek JE, Lauwers GY, Wallace MB 2011. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 74: 465-472. doi: 10.1016/j.gie.2011.04.004

Sharma P, Savides TJ, Canto MI, Corley DA, Falk GW, Goldblum JR, Wang KK, Wallace MB, Wolfsen HC 2012. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on imaging in Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc* 76: 252-254. doi: 10.1016/j.gie.2012.05.007

Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE 2000. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut* 46: 9-13.

Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ 2010. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8: 235-244; quiz e232. doi: 10.1016/j.cgh.2009.10.010

Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR 2000. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 95: 3383-3387.

Sonwalkar SA, Rotimi O, Scott N, Verghese E, Dixon M, Axon AT, Everett SM 2010. A study of indefinite for dysplasia in Barrett's oesophagus: reproducibility of diagnosis, clinical outcomes and predicting progression with AMACR (alpha-methylacyl-CoA-racemase). *Histopathology* 56: 900-907. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03571.x

Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ 2011. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 140: 1084-1091. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.030

Su Z, Gay LJ, Strange A, Palles C, Band G, Whiteman DC, Lescai F, Langford C, Nanji M, Edkins S, van der Winkel A, Levine D, Sasieni P, Bellenguez C, Howarth K, Freeman C, Trudgill N, Tucker AT, Pirinen M, Peppelenbosch MP, van der Laan LJ, Kuipers EJ, Drenth JP, Peters WH, Reynolds JV, Kelleher DP, McManus R, Grabsch H, Prenen H, Bisschops R, Krishnadath K, Siersema PD, van Baal JW, Middleton M, Petty R, Gillies R, Burch N, Bhandari P, Paterson S, Edwards C, Penman I, Vaidya K, Ang Y, Murray I, Patel P, Ye W, Mullins P, Wu AH, Bird NC, Dallal H, Shaheen NJ, Murray LJ, Koss K, Bernstein L, Romero Y, Hardie LJ, Zhang R, Winter H, Corley DA, Panter S, Risch HA, Reid BJ, Sargeant I, Gammon MD, Smart H, Dhar A, McMurtry H, Ali H, Liu G, Casson AG, Chow WH, Rutter M, Tawil A, Morris D, Nwokolo C, Isaacs P, Rodgers C, Ragunath K, MacDonald C, Haigh C, Monk D, Davies G, Wajed S, Johnston D, Gibbons M, Cullen S, Church N, Langley R, Griffin M, Alderson D, Deloukas P, Hunt SE, Gray E, Dronov S, Potter SC, Tashakkori-Ghanbaria A, Anderson M, Brooks C, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Casas JP, Corvin A, Duncanson A, Markus HS, Mathew CG, Palmer CN, Plomin R,

- Rautanen A, Sawcer SJ, Trembath RC, Viswanathan AC, Wood N, Trynka G, Wijmenga C, Cazier JB, Atherfold P, Nicholson AM, Gellatly NL, Glancy D, Cooper SC, Cunningham D, Lind T, Hapeshi J, Ferry D, Rathbone B, Brown J, Love S, Attwood S, MacGregor S, Watson P, Sanders S, Ek W, Harrison RF, Moayyedi P, de Caestecker J, Barr H, Stupka E, Vaughan TL, Peltonen L, Spencer CC, Tomlinson I, Donnelly P, Jankowski JA 2012. Common variants at the MHC locus and at chromosome 16q24.1 predispose to Barrett's esophagus. *Nat Genet* 44: 1131-1136. doi: 10.1038/ng.2408
- Takubo K, Aida J, Naomoto Y, Sawabe M, Arai T, Shiraishi H, Matsuura M, Ell C, May A, Pech O, Stolte M, Vieth M 2009. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol* 40: 65-74. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.008
- Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC 2004. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 99: 13-22.
- Turner J, Kelly B 2000. Emotional dimensions of chronic disease. *Western Journal of Medicine* 172: 124-128.
- Vakil N, van Zanten S, Peter K, John D, Roger J 2006. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 101: 1900-1920; quiz 1943.
- Wallace MB, Sharma P, Lightdale C, Wolfsen H, Coron E, Buchner A, Bajbouj M, Bansal A, Rastogi A, Abrams J, Crook JE, Meining A 2010. Preliminary accuracy and interobserver agreement for the detection of intraepithelial neoplasia in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc* 72: 19-24. doi: 10.1016/j.gie.2010.01.053
- Wang KK, Sampliner RE 2008. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 103: 788-797. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01835.x
- Wani S, Falk G, Hall M, Gaddam S, Wang A, Gupta N, Singh M, Singh V, Chuang KY, Boolchand V, Gavini H, Kuczynski J, Sud P, Reddymasu S, Bansal A, Rastogi A, Mathur SC, Young P, Cash B, Lieberman DA, Sampliner RE, Sharma P 2011. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9: 220-227; quiz e226. doi: 10.1016/j.cgh.2010.11.008
- Winters C, Jr., Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker JF, 3rd, Johnson DA, Cruess DF, Cotelingam JD, Gurney MS, et al. 1987. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 92: 118-124.
- Wong BC, Kinoshita Y 2006. Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 398-407. doi: 10.1016/j.cgh.2005.10.011
- Yang L, Francois F, Pei Z 2012. Molecular pathways: pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus. *Clin Cancer Res* 18: 2138-2144. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-11-0934

7 Danksagung

Folgenden Personen möchte ich für ihre Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit meinen Dank aussprechen:

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. R. M. Schmid für die Möglichkeit danken, an der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar promovieren zu dürfen.

Gleichermaßen danke ich ganz herzlich Herrn PD Dr. med. V. Becker für die freundliche Überlassung des Themas, für den fachlichen Beistand, sowie für die umfassende Unterstützung auch über die Doktorarbeit hinaus.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. M. Bajbouj, für seine kritische Diskussions- und stete Hilfsbereitschaft, die fortwährende Motivation und sein außergewöhnliches Engagement.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. S. von Delius, durch den ich einen weitreichenden Einblick in den Bereich der Endoskopie erhalten durfte.

Herrn PD Dr. med. M. Quante danke ich sehr für die Bereitstellung seiner Expertise auf dem Gebiet der Grundlagenforschung des Barrett Ösophagus.

Auch danke ich Herrn Prof. Dr. M. Vieth herzlich für die großzügige Einsicht in die diffizile Welt der histologischen Barrett Diagnostik.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, die mir in jeglicher Hinsicht meinen Werdegang ermöglicht haben. Für Eure fortwährende Unterstützung und Förderung danke ich Euch von ganzem Herzen.